FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 60

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Michel BENOIST

né le 16 décembre 1933 à Calais (Pas-de-Calais)

Présentée et soutenue publiquement le 9 février 1965

Étude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3

Président : M. Jean CHEYMOL, Professeur

Institut de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris

PARIS

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BENOIST**

Prénom : **Jean-Michel**

Date de la soutenance : 9 Février 1965

Numéro d'ordre :

1

BENOIST (Jean-Michel). — Étude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3. *Paris*, Jouve, édit. 1965, in-8°, 96 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1965, N°).

2

BENOIST (Jean-Michel). — Étude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3. *Paris*, Jouve, édit. 1965, in-8°, 96 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1965, N°).

3

BENOIST (Jean-Michel). — Étude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3. *Paris*, Jouve, édit. 1965, in-8°, 96 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1965, N°).

4

BENOIST (Jean-Michel). — Étude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3. *Paris*, Jouve, édit. 1965, in-8°, 96 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1965, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 — **THÈSE** — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Michel BENOIST

né le 16 décembre 1933 à Calais (Pas-de-Calais)

Présentée et soutenue publiquement le 9 février 1965

Étude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3

Président : M. Jean CHEYMOL, Professeur

Institut de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris

PARIS

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... **Gaston CORDIER.**

1er ASSESSEUR ..... **Daniel BARGETON.**
2e ASSESSEUR ..... **Paul CASTAIGNE.**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Mme J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)

		MM.
Cliniques chirurgicales ..	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	GARCIN (R.)
	Foch (Suresnes)	LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		VARANGOT (J.)
— — (Cochin)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		N...
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		ROUX (M.)
Clinique toxicologique		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.		ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale		PADOVANI (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		DOMART (A.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).		COUVELAIRE (R.)
		N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie ..	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.), pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale.	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.), pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato - Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro - Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) **CORRE-HURST (Mme L.)** ROUSSEL (A.) **SAPIN-JALOUSTRE (H.)**
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale ..	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie .	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie.	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie ..	AUVERT (Mme B.). BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART - d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.). **FUNCK-BRENTANO (J.L.)** GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie - Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie ..	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C.) pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo - phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie ..	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (M^me^ A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique ..	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique ...	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE ..... BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Jean CHEYMOL

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Pharmacien des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son Laboratoire et la confiance qu'il nous a accordée.

Ses conseils nous ont aidé à réaliser ce travail. Nous l'assurons de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. LECHAT

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux

A Monsieur le Professeur Agrégé J. R. BOISSIER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux

A Mademoiselle M. BEAUVALLET

Directeur Scientifique au C. N. R. S.

A Monsieur P. CHABRIER

Directeur Scientifique au C. N. R. S.

Que nous assurons de notre déférence et remercions de l'accueil qu'ils nous ont toujours réservé.

A Madame J. SEYDEN-PENNE

Maître de Recherches au C. N. R. S.

Qui nous a guidé dans la partie chimique de cette thèse et nous a apporté par ses connaissances une aide très efficace.

Nous la remercions très sincèrement et l'assurons de notre amitié.

Nous avons eu souvent recours aux conseils de Mademoiselle C. LEVASSORT, Docteur ès Sciences, et c'est avec plaisir que nous lui exprimons notre gratitude.

Nous sommes très reconnaissant à Monsieur J. PARELLO, de l'Institut de Chimie des Substances naturelles, C. N. R. S., qui a bien voulu réaliser les spectres de résonance magnétique nucléaire.

Madame E. MARCOU et Madame E. LEROUX nous ont aidé dans nos expériences de Pharmacologie ; nous les en remercions chaleureusement.

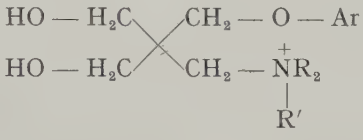
Notre reconnaissance va à tous nos collègues de l'Institut de Pharmacologie, qui nous ont souvent apporté leur aide et toujours témoigné leur amitié.

Etude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3

INTRODUCTION

INTRODUCTION

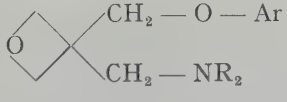
Une activité spasmolytique de nature atropinique a été signalée chez quelques dérivés aminés du penta-érythritol (I) [**3-15**]. Cette action, observée sur l'intestin isolé, s'accompagnait souvent d'un effet spasmogène direct. Cependant, la faible toxicité de ces composés et les nombreuses possibilités de substitution incitaient à poursuivre l'étude de ce type de structure.



(I)

Au cours des dernières années, plusieurs séries dérivées du penta-érythritol ont été préparées et étudiées à l'Institut de Pharmacologie, sous la direction de Monsieur le Professeur CHEYMOL. Madame J. SEYDEN-PENNE et collaborateurs ont notamment réalisé la synthèse de composés cycliques obtenus par blocage de deux hydroxyles soit à l'état d'éther interne, soit à l'état de cétal.

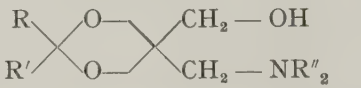
— Les aryloxyméthyl-3 dialcoylaminométhyl-3 oxétannes (II), résultant de l'éthérification interne, ont été étudiés par G. THIBODEAU [**12-13-14-26**] qui a préparé une cinquantaine de ces dérivés, transformés en maléates acides ou en bromométhylates. Les modifications portaient principalement sur la nature du groupement aryloxy-.



(II)

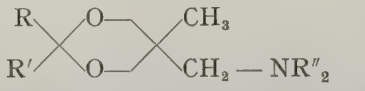
— La cétalisation de deux hydroxyles par différents aldéhydes ou cétones a conduit à la formation de dialcoylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxannes-1,3 (III), utilisés sous forme de bromométhylates ou de bromobenzylates. Ces produits ont été étudiés par J. CHEYMOL, M. BEAUVALLET, P. CHABRIER et J. SEYDEN-PENNE [**10-23**].

Quelques dérivés dont la fonction alcool primaire était estérifiée par l'acide acétique ont été également préparés.



(III)

Cette dernière série est à rapprocher de celle décrite par Blicke et Schumann en 1954 [**7**], dans laquelle le méthyle fixé sur le carbone en 5 du cycle dioxanne ne porte pas d'hydroxyle (IV).

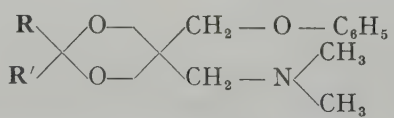


(IV)

L'activité spasmolytique des oxétannes (II) et des dioxannes (III) (IV) a été évaluée d'après leur aptitude à diminuer l'intensité des contractions provoquées par le chlorure de baryum et l'acétylcholine sur l'intestin isolé. La plupart de ces substances inhibent le spasme au chlorure de baryum, les plus efficaces étant cinq à dix fois plus actives que la papavérine. En outre, si les oxétannes ne semblent pas posséder un véritable pouvoir anticholinergique à côté de leur action papavérinique, certains dioxannes, bien que largement moins actifs que l'atropine, lèvent le spasme à l'acétylcholine à des concentrations qui n'influencent pas encore le spasme au chlorure de baryum : c'est particulièrement le cas des dioxannes (IV) décrits par Blicke et Schumann dont les radicaux R et R′ sont des restes phényles.

L'estérification de la fonction alcool primaire par l'acide acétique dans la série (III) supprime à peu près tout effet spasmolytique.

Il nous a été proposé de poursuivre la synthèse chimique et l'étude pharmacologique de la série dioxannique (III) et de déterminer notamment l'influence de l'éthérification de la fonction alcool primaire par le phénol (V) :



(V)

Les radicaux R et R′ sont un ou deux phényles, ou un cycle pentaméthylénique -$(CH_2)_5$-. Pour l'expérimentation, ces produits sont transformés en chlorhydrates ou en dérivés quaternaires (bromométhylates et bromobenzylates), solubles dans l'eau.

Nous avons étudié comparativement quelques composés à fonction alcool primaire libre (III). Deux de ces composés (1585 **H. C.** et 1587 **H. C.**), doués d'une activité antispasmodique importante, étaient déjà décrits précédemment [**10**].

Le plan adopté pour exposer ce travail est le suivant :

PREMIÈRE PARTIE : Etude Chimique.
Chapitre premier : Partie théorique.
Chapitre II : Partie expérimentale.

SECONDE PARTIE : Etude Pharmacologique.
Chapitre premier : Etude de la toxicité aiguë.
Chapitre II : Etude de l'activité spasmolytique.
Chapitre III : Etude de l'action tensionnelle et cardiaque chez le Chien.
Chapitre IV : Recherche de l'activité ganglioplégique par la méthode de la membrane nictitante du Chat.
Chapitre V : Recherche de l'action ganglioplégique au niveau des plexus intramuraux de l'intestin isolé.
Chapitre VI : Recherche de l'action curarisante.

Nous présentons sur l'encart fixé à la fin du présent volume, la liste, les formules et les numéros conventionnels des produits qui font l'objet de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE PREMIER

PARTIE THÉORIQUE

Dans ce chapitre, nous exposons le principe de la préparation des diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxannes-1,3 (V). Puis nous rappelons la synthèse des diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxannes-1,3 (III), déjà décrite par P. PIGANIOL, J. CHEYMOL, J. SEYDEN-PENNE et P. CHABRIER [**23**], en prenant comme exemple un composé nouveau : 1620 **H. C.**

§ 1. — Dérivés du diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (V)

La synthèse de ces dérivés a été réalisée en sept étapes, à partir du penta-érythritol :

1) Préparation de la dibromhydrine du penta-érythritol (VII).

2) Transformation en hydroxyméthyl-3 bromométhyl-3 oxétanne (VIII).

3) Introduction de la fonction éther de phénol : hydroxyméthyl-3 phénoxyméthyl-3 oxétanne (IX).

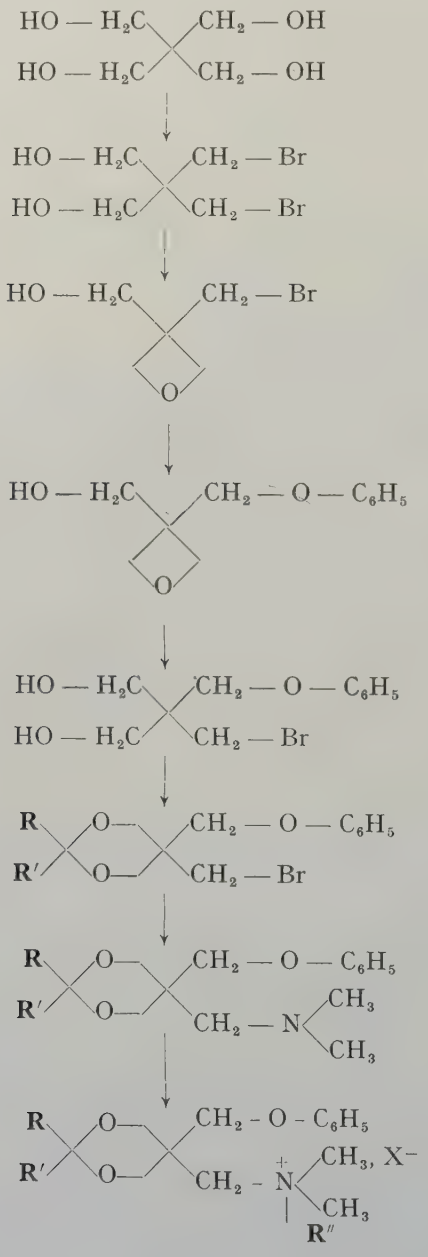
4) Ouverture du cycle oxétanne : bromométhyl-2 phénoxyméthyl-2 propanediol-1,3 (X).

5) Cétalisation : dérivés du bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (XI).

6) Passage aux amines : dérivés du diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (V).

7) Formation des chlorhydrates ou des sels d'ammonium quaternaire correspondants.

Le schéma des réactions est le suivant :



1. — Préparation de la dibromhydrine du penta-érythritol (VII)

Nous avons suivi la méthode de BEYAERT et HANSENS [**6**] :

— Le penta-érythritol est estérifié par un excès d'acide acétique en présence de traces de BrH :

$$C(CH_2OH)_4 + 4\ CH_3COOH \rightarrow C(CH_2OCOCH_3)_4 + 4\ H_2O$$

— On fait agir l'acide bromhydrique à 66 % en excès sur le tétracétate de penta-érythrityle en milieu acétique au reflux. On recueille le di-acétate de la dibromhydrine, accompagné d'une faible quantité d'acétate de la tribromhydrine :

$$C(CH_2OCOCH_3)_4 + 2\ BrH \rightarrow (BrCH_2)_2\ C(CH_2OCOCH_3)_2 + 2\ CH_3COOH$$

— Ces esters mixtes sont alors désacétylés par alcoolyse :

$$(BrCH_2)_2\ C\ (CH_2OCOCH_3)_2 + 2\ C_2H_5OH \rightarrow (BrCH_2)_2\ C(CH_2OH)_2 + 2\ CH_3COOC_2H_5$$

$$(BrCH_2)_3\ C - CH_2OCOCH_3 + C_2H_5OH \rightarrow (BrCH_2)_3\ C - CH_2OH + CH_3COOC_2H_5$$

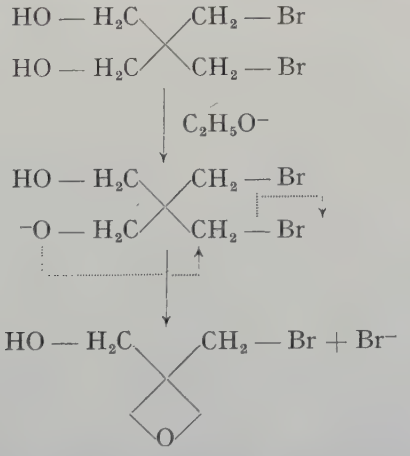
L'azéotrope acétate d'éthyle-éthanol est soigneusement fractionné.

— La dibromhydrine, insoluble dans le toluène froid, est séparée de la tribromhydrine qui y reste dissoute.

La dibromhydrine est ainsi obtenue avec un rendement de 70 %.

2. — Introduction de la fonction éther de phénol : bromométhyl-2 phénoxyméthyl-2 propanediol-1,3 (X)

La substitution nucléophile en milieu alcalin d'un atome de brome par un groupement phénoxy, selon la réaction de WILLIAMSON, ne peut être réalisée directement sur la dibromhydrine du penta-érythritol [**11**]. En milieu même faiblement basique, il se produit une déshydrohalogénation intramoléculaire avec formation d'un cycle oxétanne (VIII) :

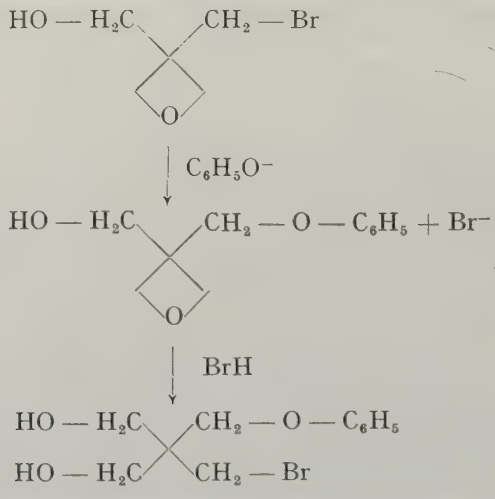


(VII)

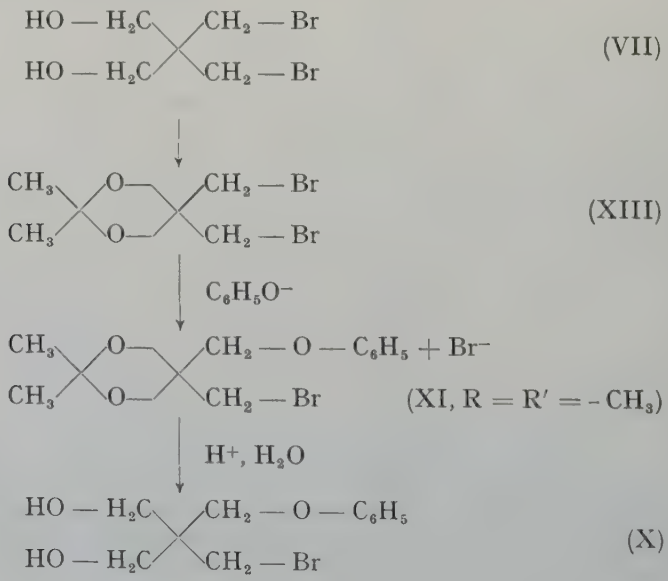
(VIII)

Au contraire, en milieu même fortement basique, l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'hydroxyméthyl-3 bromométhyl-3 oxétanne (VIII) avec départ du second BrH et création d'un spiranne s'effectue difficilement [**17-24**]. La déformation des angles de valence due à la

fermeture du cycle oxétanne, avec éloignement des deux groupements hydroxyméthyle et bromométhyle du composé (VIII) (effet THORPE-INGOLD), en est probablement responsable. L'approche d'un autre réactif nucléophile (phénoxy) est au contraire facilitée, et la réaction de WILLIAMSON conduit à un produit de substitution (IX) avec un bon rendement (70 %) [**24**]. Le cycle oxétanne est ensuite ouvert par BrH et on obtient le bromométhyl-2 phénoxyméthyl-2 propanediol-1,3 (X).



On pouvait envisager également le blocage des deux hydroxyles de la dibromhydrine sous forme de dioxanne-1,3 (XIII) par cétalisation. La substitution d'un seul brome par un groupement phénoxy en milieu alcalin est alors possible dans le n-butanol au reflux, mais avec un rendement médiocre (36 %) [**24**] :



Nous avons donc préparé le composé (X) en passant par l'intermédiaire du cycle oxétanne, selon la synthèse décrite par P. PIGANIOL et coll. [**24**] qui donne un rendement global d'environ 50 % (calculé à partir de la dibromhydrine) :

a) *Hydroxyméthyl-3 bromométhyl-3 oxétanne* (VIII)

Ce composé est obtenu suivant la technique d'ISSIDORIDES et coll. [**18**] par action de l'éthylate de sodium sur la dibromhydrine (VII) en quantités équimoléculaires dans l'éthanol au reflux. L'oxétanne est ensuite distillé. Le rendement de la réaction est de 70 %.

b) *Hydroxyméthyl-3 phénoxyméthyl-3 oxétanne* (IX)

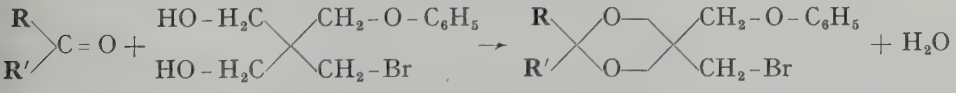
On fait agir un léger excès de phénate de sodium sur l'hydroxyméthyl-3 bromométhyl-3 oxétanne (VIII) [**24**]. L'hydroxyméthyl-3 phénoxyméthyl-3 oxétanne est distillé. On obtient un rendement de 70 %.

c) *Bromométhyl-2 phénoxyméthyl-2 propanediol-1,3* (X)

L'ouverture du cycle oxétanne est réalisée à froid en phase homogène [**24**] par action de BrH à 48 % sur l'hydroxyméthyl-3 phénoxyméthyl-3 oxétanne en solution dans le dioxanne-1,4. La liaison éther de phénol n'est pas attaquée. Par addition d'eau à la solution, le composé (X) précipite avec un rendement à peu près quantitatif.

3. — CÉTALISATION : DÉRIVÉS DU BROMOMÉTHYL-5 PHÉNOXYMÉTHYL-5 DIOXANNE-1,3 (XI)

Ces composés s'obtiennent facilement par action d'un aldéhyde ou d'une cétone en présence d'un catalyseur acide (acide p-toluène sulfonique) sur le bromométhyl-2 phénoxyméthyl-2 propanediol-1,3 (X) dans le benzène au reflux [**23**]. L'eau libérée au cours de la réaction est éliminée par distillation azéotropique au fur et à mesure de sa formation.



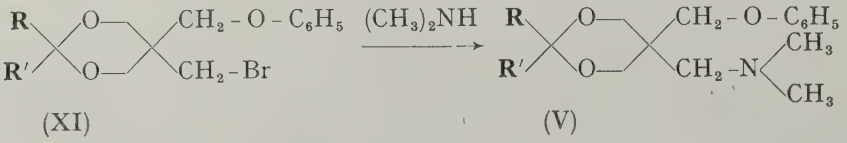
Les composés carbonylés que nous avons utilisés sont :
— la cyclohexanone (R, R′ = - $(CH_2)_5$-) ;
— le benzaldéhyde (R = - H, R′ = - C_6H_5) ;
— la benzophénone (R = R′ = - C_6H_5).

La structure du dioxanne préparé à partir du benzaldéhyde permettait de prévoir l'existence de deux stéréoisomères que nous n'avons cependant pas réussi à séparer au stade du dérivé bromé. En chromatographie en couche mince, le produit brut ne donne qu'une tache de $R_F = 0,75$

(support : Kieselgehl G Merck ; éluant : cyclohexane 75 — acétate d'éthyle 25 en volumes ; révélateur : SO_4H_2 concentré).

4. — Passage aux amines : dérivés du diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (V)

Par action de la diméthylamine en excès dans le benzène à 130° en vase clos, les dérivés bromés (XI) sont aisément transformés en dérivés aminés (V) qui sont toutefois souillés de matière première halogénée :



(XI) (V)

Pour R = — H, R′ = — C_6H_5, nous avons isolé deux stéréoisomères :

— Soit par séparation à la pince du produit de cristallisation du mélange brut dans l'hexane.

— Soit par chromatographie en couche mince « préparative » sur Kieselgehl G Merck (éluant : cyclohexane 75 — acétate d'éthyle 25 en volumes) : des trois taches obtenues par révélation à l'acide sulfurique concentré, une correspond au dérivé bromé (même R_F) et deux aux amines (fig. 1). Ces dernières sont seules révélées par le réactif de DRAGENDORFF (R_F = 0,55 et 0,35).

5. — Préparation des chlorhydrates et des sels d'ammonium quaternaire

a) *Chlorhydrates*

La fonction amine est salifiée sans ouverture du cycle dioxanne par addition de la quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique sec dans l'éther anhydre.

Pour le composé (V ClH, R = — H, R′ = — C_6H_5) 1621 **H. C.**, la purification a nécessité un relargage du chlorhydrate dissous dans l'eau. A partir de l'amine recueillie, on prépare de nouveau le chlorhydrate dans les conditions ci-dessus.

b) *Sels d'ammonium quaternaire*

La quaternisation des amines (V) est réalisée par action d'un excès de bromure de méthyle ou de bromure de benzyle dans l'acétone anhydre. Le sel d'ammonium quaternaire formé précipite soit spontanément, soit après addition d'éther anhydre.

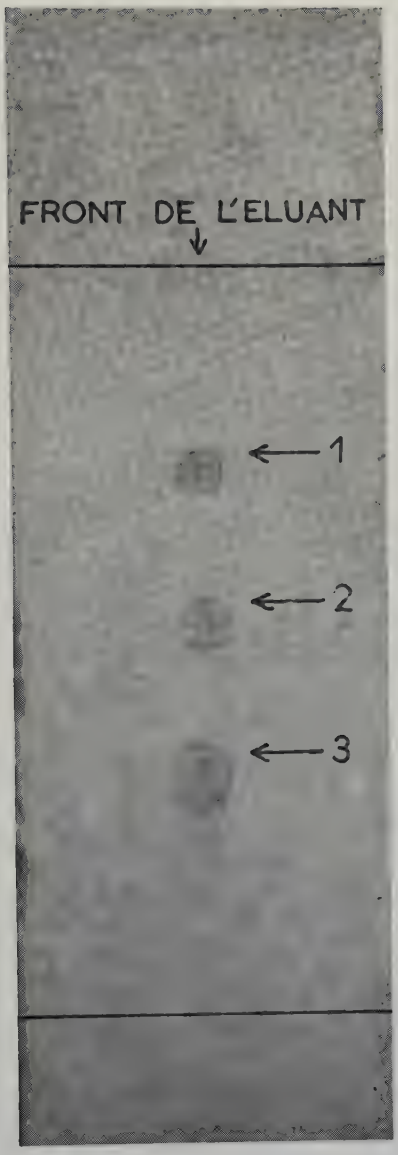


FIG. 1. — Analyse par chromatographie en couche mince du produit de condensation de la diméthylamine avec le composé (XI, R = — H, R′ = — C_6H_5).

En 1 (R_F = 0,75), matière première (XI) non transformée.
En 2 (R_F = 0,55) et 3 (R_F = 0,35), stéréoisomères de l'amine (V, R = — H, R′ = — C_6H_5).
Support : Kieselgehl G Merck.
Eluant : cyclohexane 75 — acétate d'éthyle 25 en volumes.

Pour le dérivé (XII, R = R′ = — C_6H_5, R″ = — $CH_2C_6H_5$) 1625 **H. C.**, la purification a nécessité une nouvelle précipitation par l'éther anhydre du quaternaire remis en solution dans l'acétone.

Pour R = — H, R′ = — C_6H_5, R″ = — CH_3, nous avons également isolé deux stéréoisomères grâce à leurs vitesses de formation différentes. Celui qui précipite le premier de l'acétone (1622 **H. C.**) fond à 213° et peut être obtenu par action du bromure de méthyle sur l'amine stéréochimiquement pure de $R_F = 0,55$. Celui qu'on recueille en second (1622 **H. C.** *bis*) fond à 198° et se révèle à la résonance magnétique nucléaire souillé d'un peu du premier.

Configuration des différents stéréoisomères

a) *Amines*

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de l'amine (V, R = — H, R′ = — C_6H_5) de $R_F = 0,55$ (fig. 2), en solution dans le deutérochloroforme, mesuré sur un spectromètre Varian A 60 à 60 MC par rapport au tétraméthylsilane pris comme origine, consiste en :

— Un multiplet de 7,55 à 6,77 p. p. m. pour les noyaux phényles.

— Un singulet à 5,45 p. p. m. pour le proton en 2.

— Un système A_2B_2 centré à 4,05 p. p. m., $\delta A - \delta B = 0,30$ p. p. m., J = 11 c/s, qui correspond aux quatre protons en 4 et 6 du cycle dioxannique.

— Un singulet à 3,78 p. p. m. pour les deux protons du — $CH_2OC_2H_5$ en 5.

— Un singulet à 2,82 p. p. m. pour les deux protons du — $CH_2N(CH_3)_2$ en 5.

— Un singulet à 2,38 p. p. m. pour les six protons du — $N(CH_3)_2$.

Les intensités relatives des différents pics correspondent aux nombres de protons indiqués.

Le spectre de l'autre stéréoisomère $R_F = 0,35$ (fig. 2), mesuré dans les mêmes conditions, diffère du premier par la position des singulets :

— du — $CH_2OC_2H_6$ à 4,23 p. p. m.
— du — $CH_2N(CH_3)_2$ à 2,32 p. p. m.
— du — $N(CH_3)_2$ à 2,22 p. p. m.

Les deux stéréoisomères diffèrent donc uniquement par l'orientation spatiale des substituants en position 5. Si l'on admet que le phényle en

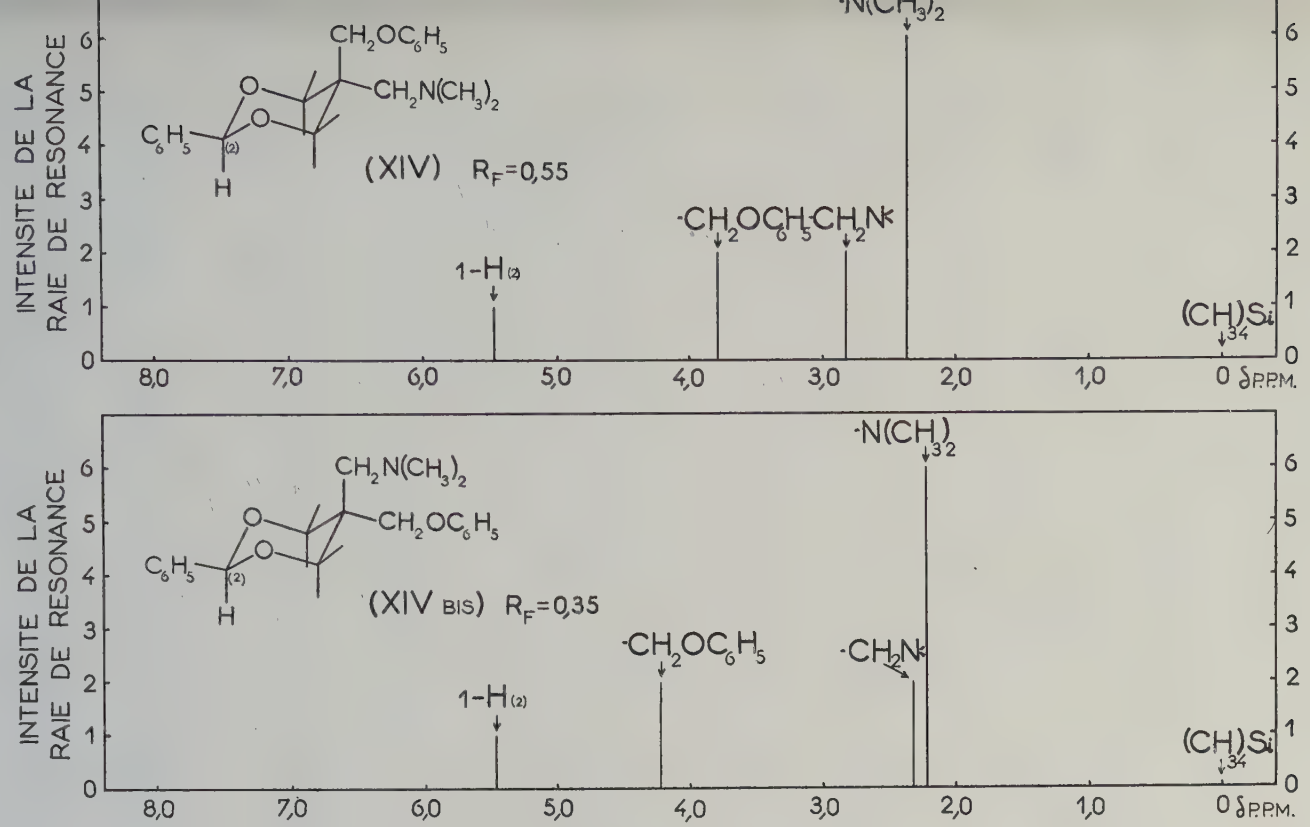
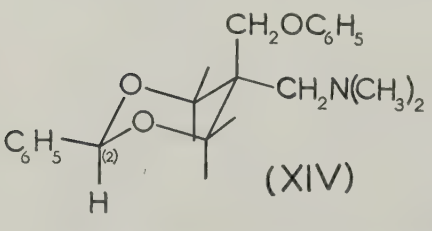


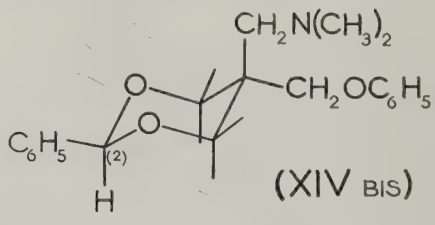
FIG. 2. — Spectres de résonance magnétique nucléaire des composés (XIV) et (XIV *bis*).
Spectromètre Varian A 60 à 60 MC.
Solvant : deutérochloroforme.
Etalon interne : tétraméthylsilane, pris comme origine.

(Le multiplet de 7,55 à 6,77 p. p. m. correspondant aux noyaux phényles et le système A_2B_2 centré à 4,05 p. p. m. correspondant aux quatre protons dioxanniques en 4 et 6, identiques pour les deux composés, ne sont pas portés sur ce graphique.)

position 2, groupement encombrant, doit être équatorial, on peut assigner aux deux amines les configurations suivantes :



(XIV)



(XIV BIS)

puisque les protons dioxanniques en 4 et 6 donnent un système A_2 B_2 qui implique une rigidité conformationnelle du cycle.

D'après des résultats déjà obtenus pour les dioxannes-1,3 substitués par des radicaux différents en position 2 [**25**], les protons méthyléniques axiaux résonnent à des champs plus élevés que les protons méthyléniques équatoriaux voisins des mêmes groupements fonctionnels. L'amine $R_F = 0{,}55$ a donc la configuration (XIV) tandis que l'autre stéréoisomère $R_F = 0{,}35$ correspond à (XIV *bis*).

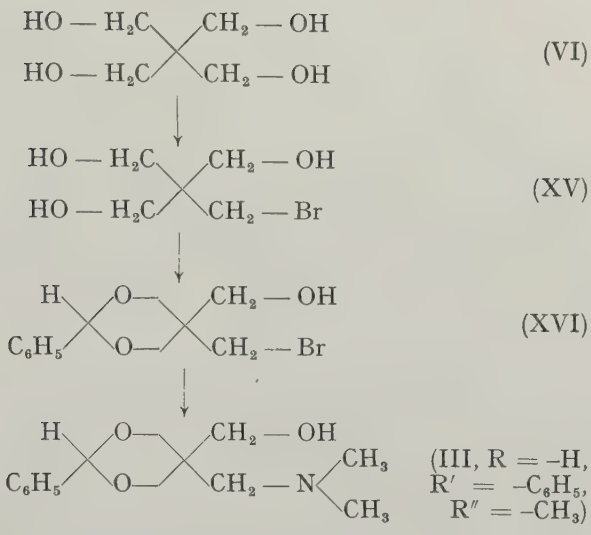
b) *Bromométhylates*

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont beaucoup plus difficiles à interpréter. Toutefois, le pic correspondant aux méthyles liés à l'azote est décalé vers les champs plus faibles pour le quaternaire qui précipite le premier (1622 **H. C.**) : celui-ci correspond à l'amine (XIV) à groupement — $CH_2N(CH_3)_2$ équatorial, comme nous l'avons signalé précédemment (v. page 36) (*a*). On sait que l'accès des réactifs aux centres réactionnels situés en position équatoriale est plus aisé [**16**], ce qui est en accord avec nos résultats.

§ 2. — Bromure de phényl-2 diméthylbenzylammoniumméthyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (XVII) - 1620 H. C.

La synthèse de l'amine correspondante (III, R = — H, R′ = — C_6H_5, R″ = — CH_3) a déjà été réalisée par P. Piganiol et coll. [**23**] en trois stades à partir du penta-érythritol, suivant le schéma de réactions :

(*a*) A. Burger et H. J. Petersen [**9**], étudiant les spectres de résonance magnétique nucléaire de l'iodure de (benzyloxy-2 cyclopropyl)-N, N, N-triméthylammonium, observent également un déplacement du pic correspondant aux méthyles liés à l'azote suivant la configuration *cis* ou *trans*.



1) Préparation de la monobromhydrine du penta-érythritol (XV)

Nous avons préparé la monobromhydrine selon le procédé de Beyaert et Hansens [**6**] en faisant agir l'acide bromhydrique à 66 % sur le tétracétate de penta-érythrityle en milieu acétique ; le triester bromé est désacétylé par alcoolyse. Le rendement de la réaction est de 45 %.

$$C(CH_2OCOCH_3)_4 + BrH \rightarrow BrCH_2 - C(CH_2OCOCH_3)_3 + CH_3COOH$$

$$BrCH_2 - C(CH_2OCOCH_3)_3 + 3\ C_2H_5OH \rightarrow BrCH_2C(CH_2OH)_3 + 3\ CH_3COOC_2H_5$$

2) Cétalisation : phényl-2 bromométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (XVI)

Ce composé est obtenu avec un rendement de 75 % par action du benzaldéhyde sur la monobromhydrine en solution benzénique, en présence d'acide p-toluène sulfonique. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (23).

3) Passage a l'amine : phényl-2 diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (III, R = — H, R′ = — C_6H_5, R″ = — CH_3)

Le dérivé bromé (XVI), chauffé à 130° en vase clos avec un excès de diméthylamine en solution benzénique, donne l'amine correspondante avec un rendement de 75 % [**23**].

4) Bromure de phényl-2 diméthylbenzylammonium-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (XVII) — 1620 **H. C.**

L'action du bromure de benzyle sur l'amine précédente dans l'acétone anhydre au reflux permet d'obtenir avec un rendement de 36 % le sel d'ammonium quaternaire correspondant.

La stéréoisomérie de ces composés n'a pas été précisée.

CHAPITRE II

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Bromométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] *undécane* (XI, $RR' = -(CH_2)_5-$).

9,8 g de cyclohexanone (0,1 mol. g) et 27,5 g de bromométhyl-2 phénoxyméthyl-2 propanediol-1,3 (X) (0,1 mol. g) sont placés dans un appareil à distillation azéotropique avec 300 ml de benzène et 0,2 g d'acide p-toluène sulfonique. On porte au reflux pendant six heures et recueille 1,5 ml d'eau. Après refroidissement, on lave la solution benzénique avec une solution de CO_3Na_2 à 10 %, puis avec de l'eau. Le benzène est séché sur SO_4Na_2 puis évaporé. Le résidu est distillé et on recueille 27 g d'un liquide légèrement jaune entre 138° et 143° sous 0,03 mm. Rendement = 76 %.

Les composés (XI, $R = -H$, $R' = -C_6H_5$ et $R = R' = -C_6H_5$) sont également préparés par cette méthode.

Les détails opératoires, les constantes physiques et les résultats d'analyse sont présentés dans le tableau I.

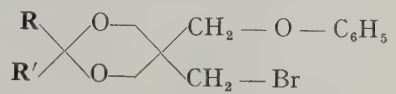
Action de la diméthylamine sur le bromométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] *undécane* (XI, $RR' = -(CH_2)_5-$).

35,5 g de bromométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane (XI, $RR' = -(CH_2)_5-$) (0,1 mol. g) sont placés dans un flacon en verre épais avec 40,5 g de solution benzénique de diméthylamine à 33 % (0,3 mol. g).

Le flacon est bouché hermétiquement et porté à 130° pendant 36 heures. Les amines sont relarguées par une solution saturée de CO_3K_2. La phase benzénique est séchée sur CO_3K_2. Après filtration, le benzène est évaporé. Le résidu donne par distillation 18 g d'une fraction visqueuse passant entre 153° et 155° sous 0,10 mm.

Par action de la diméthylamine sur le composé (XI, $R = -H$, $R' = -C_6H_5$) réalisée dans les mêmes conditions (durée de chauffage 16 heures), on recueille 20 g d'une fraction visqueuse passant entre 141°

TABLEAU I. — *Dérivés du bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3*



(XI)

R	R′	Durée du reflux (heures)	F ou Eb °C	Rdt %	Formule brute	P. M.	Analyse centésimale					
							C		H		Br	
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
— $(CH_2)_5$ —		6	Eb/0,03 = 138-143	76	$C_{17}H_{23}BrO_3$	355	57,46	57,51	6,48	6,47	22,54	22,25
— H	— C_6H_5	6	Eb/0,10 = 178-180	83	$C_{18}H_{19}BrO_3$	363	59,50	59,16	5,23	5,15	22,04	21,91
— C_6H_5	— C_6H_5	24	F = 128 (a)	43	$C_{24}H_{23}BrO_3$	439	65,60	65,84	5,24	5,48	18,22	18,13

(a) Recristallise dans l'éthanol à 99°c.

et 155° sous 0,03 mm. Cette fraction se solidifie spontanément après quelques jours.

Essai de recristallisation.

On dissout à chaud 1 g de produit (XI, R = — H, R′ = — C_6H_5) dans 4,3 ml d'hexane et laisse la solution au repos dans la glacière pendant 48 heures. On observe l'apparition de deux formes de cristaux que l'on peut séparer à l'aide d'une pince.

1re forme cristalline : aiguilles, forme la plus abondante (XIV), fondant à 74°.

Préparation du chlorhydrate :

Ces cristaux sont mis en solution dans l'éther anhydre. On verse goutte à goutte en agitant une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther anhydre (environ 3 N) jusqu'à arrêt de la précipitation. Après 24 heures, le précipité est essoré et lavé à l'éther anhydre. On obtient un solide blanc (XIV ClH), fondant à 169°, entièrement soluble dans l'eau. La solution aqueuse précipite par addition de nitrate d'argent en milieu nitrique.

2e forme cristalline : cristaux de forme cubique (XIV *bis*), fondant à 67° (point de fusion mélangé avec la première forme cristalline < 40°).

Préparation du chlorhydrate :

Par traitement dans les mêmes conditions par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther anhydre, on obtient un solide blanc (XIV *bis* ClH), fondant à 136°, entièrement soluble dans l'eau. La solution aqueuse précipite par addition de nitrate d'argent en milieu nitrique.

Action de la diméthylamine sur le diphényl-2,2 bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (XI, R = R′ = — C_6H_5).

18 g de diphényl-2,2 bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (XI, R = R′ = — C_6H_5) (0,04 mol. g) sont placés dans un flacon en verre épais avec 16,5 g de solution benzénique de diméthylamine à 33 % (0,12 mol. g). Le flacon est bouché hermétiquement et porté à 130° pendant 36 heures. Après refroidissement, on obtient une masse solide qu'on met en suspension dans 300 ml de benzène. Les amines sont relarguées par une solution saturée de CO_3K_2. La phase benzénique est séchée sur CO_3K_2. Après filtration, le benzène est évaporé. Le résidu solide est purifié par recristallisation dans l'éthanol à 99° et on recueille 16 g d'un solide blanc fondant à 113°. Plusieurs recristallisations dans l'éthanol à 99°, le cyclohexane ou l'hexane ne permettent pas d'obtenir un produit qui ne contient pas de brome.

Aucun des composés aminés (V) n'a été isolé à l'état pur et les réactions suivantes ont été effectuées sur les amines encore souillées de dérivés bromés.

Chlorhydrate de diméthylaminométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] *undécane* (V ClH, RR′ = – $(CH_2)_5$ –) 1626 **H. C.**

1 g de diméthylaminométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane (V, RR′ = – $(CH_2)_5$ –) brut est dissous dans 20 ml d'éther anhydre. On verse goutte à goutte en agitant une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther anhydre (environ 3 N) jusqu'à arrêt de la précipitation. Après 24 heures, le précipité est essoré et lavé à l'éther anhydre. On obtient 0,70 g d'un solide blanc, soluble dans l'eau, l'éthanol anhydre, insoluble dans l'acétate d'éthyle, et qui recristallise dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres.

F = 158°. Rendement = 36 % (calculé à partir du bromométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane).

Le composé (V ClH, R = R′ = — C_6H_5) 1623 **H. C.** est préparé dans les mêmes conditions.

Chlorhydrate de phényl-2 diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3
(V ClH, R = — H, R′ = — C_6H_5) 1621 **H. C.**

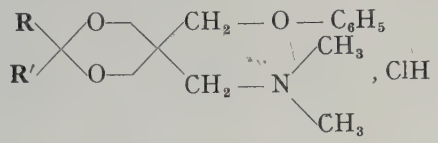
5 g de phényl-2 diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (V, R = — H, R′ = — C_6H_5) brut sont dissous dans 50 ml d'éther anhydre. On verse goutte à goutte en agitant une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther anhydre (environ 3 N) jusqu'à arrêt de la précipitation. Après 24 heures, le précipité est essoré et lavé à l'éther anhydre. On obtient 3,7 g d'un solide blanc fondant à 116°. Le produit est alors jeté dans 10 ml d'une solution saturée de CO_3K_2 ; l'amine relarguée est essorée, lavée à l'eau et séchée.

On recueille 0,9 g de cristaux blancs fondant à 73°, que l'on dissout dans 10 ml d'éther anhydre. On ajoute dans les mêmes conditions une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther anhydre. Après 24 heures, le précipité est essoré et lavé à l'éther anhydre. On recueille 0,7 g d'un solide blanc, soluble dans l'eau, l'éthanol, insoluble dans l'acétate d'éthyle et qui recristallise dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres.

F = 168°. Rendement après purification = 8 % (calculé à partir du phényl-2 bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3).

Les rendements de préparation, les constantes physiques et les résultats d'analyse des dérivés (V ClH) sont portés dans le tableau II.

TABLEAU II. — *Dérivés du diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (chlorhydrates)*



(V ClH)

N° conventionnel Institut **H. C.**	R	R'	F °C (*c*)	Rdt % (*d*)	Formule brute	P. M.	Analyse centésimale							
							C		H		Cl		N	
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
1626 (*a*)	— $(CH_2)_5$ —		158	36	$C_{19}H_{30}ClNO_3$	355,5	64,13	64,15	8,44	8,42	9,99	9,98	3,94	4,08
1621 (*a*)	— H	— C_6H_5	168	8	$C_{20}H_{26}ClNO_3$	363,5	66,02	—	7,15	7,19	9,77	9,75	3,85	3,96
1623 (*b*)	— C_6H_5	— C_6H_5	207	54	$C_{26}H_{30}ClNO_3$	439,5	70,99	—	6,83	6,84	8,08	7,37	3,19	3,22

(*a*) Soluble dans l'eau, dans l'éthanol.
(*b*) Peu soluble dans l'eau (1 p. mille), soluble dans l'éthanol.
(*c*) Recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres.
(*d*) Rendements en produits purifiés calculés à partir des dérivés bromés (XI).

Bromure de triméthylammoniumméthyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane

(XII, $RR' = -(CH_2)_5-$, $R'' = -CH_3$) 1627 **H. C.**

6 g de diméthylaminométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane (V, $RR' = -(CH_2)_5-$) brut sont dissous dans 50 ml d'acétone anhydre. Dans la solution refroidie dans la glace, on fait passer un courant de bromure de méthyle. Après 24 heures de repos, on ajoute 100 ml d'éther anhydre. Il se forme un précipité pâteux que l'on sépare au bout de 24 heures et qui se solidifie par trituration avec l'éther anhydre. On recueille 2,7 g d'un solide blanc soluble dans l'eau, l'éthanol, insoluble dans l'acétate d'éthyle et qui recristallise dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres.

F = 200°. Rendement = 20 % (calculé à partir du bromométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane).

Bromure de diphényl-2,2 triméthylammoniumméthyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3

(XII, $R = R' = -C_6H_5$, $R'' = -CH_3$) 1624 **H. C.**

3 g de diphényl-2,2 diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (V, $R = R' = -C_6H_5$) brut sont dissous dans 100 ml d'acétone anhydre. Dans la solution refroidie dans la glace, on fait passer un courant de bromure de méthyle. Après 24 heures de repos, on ajoute 200 ml d'éther anhydre. Il se forme un précipité que l'on recueille 24 heures plus tard. Après recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres, on obtient 0,54 g d'un solide blanc soluble dans l'eau et dans l'éthanol, insoluble dans l'acétate d'éthyle.

F = 206°. Rendement = 14 % (calculé à partir du diphényl-2,2 bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3).

Bromures de phényl-2 triméthylammoniumméthyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3

(XII, $R = -H$, $R' = -C_6H_5$, $R'' = -CH_3$)
1622 **H. C.** et 1622 **H. C.** *bis*.

3 g de phényl-2 diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (V, $R = -H$, $R' = -C_6H_5$) brut sont dissous dans 50 ml d'acétone anhydre. Dans la solution refroidie dans la glace, on fait passer un courant de bromure de méthyle. Après 24 heures de repos, un premier précipité est essoré et séché. On recueille 1,25 g d'un solide blanc fondant à 213°.

Dans le filtrat, on fait de nouveau barboter du bromure de méthyle. Après 24 heures de contact, un second précipité est essoré et séché. On recueille alors 1,25 g de solide blanc F = 198°. Une recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres permet d'obtenir 0,60 g de cristaux blancs F = 200°.

Le point de fusion du mélange des deux composés ainsi obtenus est de 188°.

Rendement global brut = 72 %.
Rendement en 1622 **H. C.** = 36 %.
Rendement en 1622 **H. C.** *bis* = 17 %
(rendements calculés à partir du phényl-2 bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3).

Par action du bromure de méthyle sur le stéréoisomère (XIV) dans les mêmes conditions, on obtient un solide F = 213° dont le point de fusion n'est pas abaissé après mélange avec le 1622 **H. C.**

Bromure de diméthylbenzylammoniumméthyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane
(XII, RR′ = $-(CH_2)_5-$, R″ = $-CH_2C_6H_5$) 1628 **H. C.**

6,4 g de diméthylaminométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane (V, RR′ = $-(CH_2)_5-$) (0,02 mol. g) brut sont dissous dans 30 ml d'acétone anhydre. On ajoute 5,1 g de bromure de benzyle (0,03 mol. g) et porte au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'éther anhydre et laisse reposer 24 heures. Le précipité est essoré, puis trituré et laissé en contact pendant 24 heures avec de l'éther anhydre. Par recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres, on obtient 3,5 g d'un solide blanc soluble dans l'eau et l'éthanol, insoluble dans l'acétate d'éthyle.

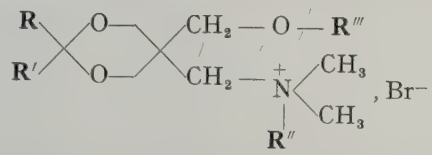
F = 204°. Rendement = 21 % (calculé à partir du bromométhyl-3 phénoxyméthyl-3 dioxa-1,5 spiro [5,5] undécane).

Le bromure de phényl-2 diméthylbenzylammoniumméthyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3 1620 **H. C.** est préparé dans les mêmes conditions à partir de l'amine pure (solvant de recristallisation : éthanol absolu).

Bromure de diphényl-2,2 diméthyl benzylammoniumméthyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3
(XII, R = R′ = $-C_6H_5$, R″ = $-CH_2C_6H_5$) 1625 **H. C.**

4 g de diphényl-2,2 diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (V, R = R′ = $-C_6H_5$) (0,010 mol. g) brut sont dissous dans 100 ml d'acétone anhydre. On ajoute 2,6 g de bromure de benzyle

TABLEAU III : *Dérivés du diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3* (bromométhylates et bromobenzylates)



(XII)

N° conventionnel Institut H. C.	R	R′	R″	R‴	F °C	Rdt % après purification	Formule	P. M. Calc.	Analyse centésimale							
									C		H		Br		N	
									Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
1627 (*a*)	— $(CH_2)_5$ —		— CH_3	— C_6H_5	200	20 (*e*)	$C_{20}H_{32}BrNO_3$	414	57,97	58,06	7,73	7,67	19,32	19,42	3,38	3,48
1622 (*a*)	— H	— C_6H_5	— CH_3	— C_6H_5	213	36 (*e*)	$C_{21}H_{28}BrNO_3$	422	59,72	59,77	6,63	6,60	18,96	18,97	3,32	3,37
1622 *bis* (*a*)	—	—	—	—	200	17 (*e*)	—	—	59,72	59,59	6,63	6,56	18,96	18,99	3,32	3,33
1624 (*a*)	— C_6H_5	— C_6H_5	— CH_3	— C_6H_5	206	14 (*e*)	$C_{27}H_{32}BrNO_3$	498	65,06	64,46	6,43	6,36	16,06	16,09	2,81	2,85
1628 (*a*)	— $(CH_2)_5$ —		— CH_2-C_6H_5	— C_6H_5	204	21 (*e*)	$C_{26}H_{36}BrNO_3$	490	63,67	63,62	7,35	7,39	16,33	16,27	2,86	3,01
1625 (*b*)	— C_6H_5	— C_6H_5	— CH_2-C_6H_5	— C_6H_5	165	27(*e*)	$C_{33}H_{36}BrNO_3$	574,5	68,99	68,11	6,32	6,64	13,91	13,82	2,44	2,27
1620 (*c*)	— H	— C_6H_5	— CH_2-C_6H_5	— H	190 (*d*)	36 (*f*)	$C_{21}H_{28}BrNO_3$	422	59,72	—	6,63	6,61	18,96	19,08	3,32	3,11

(*a*) Soluble dans l'eau, l'éthanol ; recristallise dans le mélange acétate d'éthyle-éthanol anhydres.
(*b*) Faiblement soluble dans l'eau (1,5 p. mille), soluble dans l'éthanol.
(*c*) Soluble dans l'eau ; recristallise dans l'éthanol absolu.
(*d*) Point de fusion très imprécis, en raison de l'existence de deux stéréoisomères non séparés.
(*e*) Rendement calculé à partir du dérivé bromé (XI).
(*f*) Rendement calculé à partir de l'amine pure.

(0,015 mol. g) et porte au reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, on verse la solution dans 500 ml d'éther anhydre en agitant. On laisse reposer 24 heures à 0°. Le précipité, essoré et séché sous vide, est ensuite dissous dans 5 ml d'acétone. On verse la solution dans 50 ml d'éther anhydre en agitant. Après 24 heures de repos à 0°, on essore le précipité et le sèche sous vide. Cette purification est répétée encore une fois. On obtient 1,6 g d'un solide blanc faiblement soluble dans l'eau (1,5 p. mille), soluble dans l'éthanol.

F = 165°. Rendement après purification = 27 % (calculé à partir du diphényl-2,2 bromométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3).

Les rendements de préparation, les constantes physiques et les résultats d'analyse des dérivés (XII) sont portés dans le tableau III.

SECONDE PARTIE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ AIGUË

La toxicité aiguë est déterminée chez la Souris par injection intraveineuse d'une dose unique. Dans un premier temps, nous préciserons les conditions opératoires que nous avons utilisées, puis nous établirons quelques comparaisons entre les résultats obtenus.

§ 1. — Détermination de la toxicité aiguë

a) Espèce animale

Nous avons utilisé des souris mâles d'un poids moyen de 20 ± 2 g, provenant d'un même élevage (souche « Swiss-Rockland »).

b) Solution

Les produits ont été dissous dans le soluté de chlorure de sodium à 9 p. 1000.

Nous avons injecté par unité de poids un volume constant de solution, équivalent au 1/50e du poids du corps, soit 0,40 ml pour une souris de 20 g. La concentration de la solution, exprimée en mg/ml, correspondait ainsi au 1/20e de la dose en mg/kg.

Exceptionnellement, le composé 1625 **H. C.**, peu soluble, a été administré dans un volume double de solution, soit 0,80 ml pour une souris de 20 g.

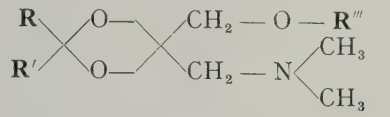
c) Mode d'administration

Nous avons effectué l'injection dans l'une des veines caudales, à une vitesse moyenne de 0,40 ml en 20 secondes. Seul le 1623 **H. C.**, en raison de sa très faible solubilité, a été injecté par voie intrapéritonéale, sous forme de suspension aqueuse (0,40 ml pour une souris de 20 g).

d) Répartition et observation des animaux

Les animaux ont été répartis en lots de dix. Un minimum de cinq lots a été utilisé pour chaque produit. Les différents lots ont reçu des doses

TABLEAU IV. — *Toxicité aiguë par voie intraveineuse chez la Souris*



N° conventionnel Institut **H. C.**	R	R′	R‴		Méthode de Litchfield			Méthode de Behrens et Kärber DL 50 (mg/kg)
					DL 50 (mg/kg)	Limite inférieure (mg/kg)	Limite supérieure (mg/kg)	
1620	— H	— C_6H_5	— H	bromobenzylate	19,8	17,6	22,4	20,0
1585	— C_6H_5	— C_6H_5	— H	bromométhylate	11,7	10,7	12,7	11,7
1587	— C_6H_5	— C_6H_5	— H	bromobenzylate	6,6	5,8	7,5	6,9
1621	— H	— C_6H_5	— C_6H_5	chlorhydrate	9,8	8,4	11,5	10,0
1622	— H	— C_6H_5	— C_6H_5	bromométhylate	13,9	12,9	15,0	13,9
1622 *bis*	—	—	—	—	17,2	16,1	18,3	17,6
1623	— C_6H_5	— C_6H_5	— C_6H_5	chlorhydrate	> 1.000 (*a*)			
1624	— C_6H_5	— C_6H_5	— C_6H_5	bromométhylate	4,7	4,0	5,6	4,9
1625	— C_6H_5	— C_6H_5	— C_6H_5	bromobenzylate	36,6	31,2	43,0	36,5
1626	— $(CH_2)_5$ —		— C_6H_5	chlorhydrate	42,0	38,2	46,2	42,5
1627	— $(CH_2)_5$ —		— C_6H_5	bromométhylate	16,9	15,0	19,1	17,6
1628	— $(CH_2)_5$ —		— C_6H_5	bromobenzylate	26,7	22,6	31,6	29,2

(*a*) Injection d'une suspension aqueuse par voie intrapéritonéale

régulièrement espacées, choisies d'après les premiers résultats obtenus par tâtonnement, et entraînant un pourcentage de mortalité échelonné entre 0 et 100 en moins de quinze minutes. Nous avons cependant poursuivi l'observation des animaux survivants pendant 24 heures, sans constater habituellement de décès.

La mort était quelquefois précédée de courtes crises convulsives d'apparence non spécifique, peut-être liées à une respiration très perturbée. Avec un seul produit (1621 **H. C.**), une crise clonique intense se manifestait dès l'injection, accompagnée de trismus, de salivation et quelquefois d'exophtalmie, sans hyperréflectivité. Cette crise qui durait environ dix minutes n'était pas toujours suivie de mort.

e) Calcul des résultats

Nous avons calculé la dose létale 50 selon la méthode proposée par Litchfield [**21**] qui, en plus d'une valeur moyenne, indique les limites entre lesquelles la DL 50 est comprise avec une probabilité de 95 %.

Nous avons vérifié nos résultats par la méthode de Behrens et Kärber [**4-5-19**]. La valeur obtenue est généralement très proche de celle donnée par la méthode de Litchfield, et en tout cas toujours comprise entre les limites de sécurité de celle-ci.

Les résultats sont présentés dans le tableau IV.

Le 1623 **H. C.**, administré en suspension aqueuse par voie intrapéritonéale, n'a manifesté aucun effet létal à la dose de 1 g/kg, pendant une semaine d'observation.

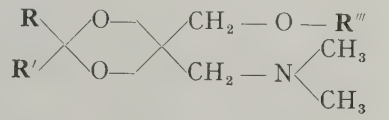
§ 2. — Interprétation des résultats

Pour relier plus facilement les résultats pharmacologiques à la constitution chimique, nous reportons les DL 50 moyennes calculées suivant la méthode de Litchfield dans le tableau V à double entrée, présentation que nous conserverons dans la suite de ce volume. Quelques indications peuvent en être dégagées :

a) Les sels d'ammonium quaternaire porteurs de radicaux R = R′ = — C_6H_5 (1585 **H. C.**, 1587 **H. C.**, 1624 **H. C.**) sont plus toxiques que les composés correspondants pour lesquels R = — H, R′ = — C_6H_5 (1574 **H. C.**, 1620 **H. C.**, 1622 **H. C.**, et 1622 **H. C.** *bis*).

Toutefois le 1625 **H. C.** (R = R′ = — C_6H_5, R‴ = — C_6H_5, bromobenzylate) présente une toxicité réduite pour sa série, peut-être en raison de son poids moléculaire élevé et de sa faible solubilité. Il n'a cependant pas été comparé au dérivé correspondant (R = — H, R′ = — C_6H_5, R‴ = — C_6H_5, bromobenzylate) que nous n'avons pas réussi à purifier.

TABLEAU V. — *Toxicité aiguë par voie intraveineuse chez la Souris*
(Dose létale 50 en mg/kg, calculée selon la méthode de Litchfield)



	Chlorhydrate	Bromométhylate	Bromobenzylate
$R''' = -H$; $R = -H$; $R' = -C_6H_5$		1574 **H.C.** 36 (*a*)	1620 **H.C.** 19,8
$R''' = -H$; $R = -C_6H_5$; $R' = -C_6H_5$		1585 **H.C.** 11,7	1587 **H.C.** 6,6
$R''' = -C_6H_5$; $R = -H$; $R' = -C_6H_5$	1621 **H.C.** 9,8	1622 **H.C.** 13,9 ; 1622 **H.C.** bis 17,2	
$R''' = -C_6H_5$; $R = -C_6H_5$; $R' = -C_6H_5$	1623 **H.C.** > 1.000 (*b*)	1624 **H.C.** 4,7	1625 **H.C.** 36,6
$R''' = -C_6H_5$; $RR' = -(CH_2)_5-$	1626 **H.C.** 42,0	1627 **H.C.** 16,9	1628 **H.C.** 26,7

(*a*) DL 50 indiquée par J. Cheymol et coll. [**10**].
(*b*) Injection d'une suspension aqueuse par voie intrapéritonéale.

b) Les composés porteurs d'un groupement $RR' = -(CH_2)_5-$ sont parmi les moins toxiques.

c) Les deux stéréoisomères 1622 **H. C.** et 1622 **H. C.** *bis* ont une DL 50 significativement différente ; les marges de sécurité données par la méthode de LITCHFIELD ne se recouvrent d'ailleurs pas (Tableau IV).

CHAPITRE II

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ SPASMOLYTIQUE

L'activité spasmolytique a été étudiée sur la fibre lisse de l'intestin. Nous avons choisi la méthode de R. MAGNUS [**22**], utilisant l'iléon isolé de Cobaye, qui présente l'avantage d'une grande sensibilité. Pour chaque produit, nous avons recherché l'effet inhibiteur sur la contraction provoquée :

— par le chlorure de baryum (effet papavérinique) ;
— par l'acétylcholine (effet atropinique) ;
— par l'histamine (effet antihistaminique).

§ 1. — Technique employée

Le cobaye mâle, non à jeun, de 200 à 300 g, est assommé, puis saigné par section des carotides. Une fraction d'environ 8 cm de la partie terminale de l'iléon est rapidement prélevée par laparotomie médiane, libérée de son mésentère et débarrassée de son contenu par lavage à la seringue au moyen d'une solution de Tyrode. Un fragment de 1,5 cm est alors porté dans un bain de 20 ml de Tyrode oxygéné par un courant d'air et maintenu à 37° ; il est relié à un stylet inscripteur. On laisse reposer trente minutes en renouvelant de temps en temps le liquide de perfusion.

La composition de la solution de Tyrode est la suivante :

NaCl	8,0 g
KCl	0,2 g
$CaCl_2$ (anhydre)	0,1 g
$MgCl_2$	0,1 g
Glucose	0,5 g
$NaHCO_3$	0,5 g
Eau distillée q. s. p.	1 000 ml

L'organe est sensibilisé par addition toutes les trois minutes de quelques dixièmes de ml d'une solution de la substance contracturante

(chlorure de baryum, acétylcholine ou histamine) ; on cherche la concentration qui donne une réponse constante d'intensité moyenne. Chaque addition, après un temps de contact de quarante secondes pour le chlorure de baryum ou de vingt secondes pour l'acétylcholine et l'histamine, est suivie d'un lavage effectué de bas en haut, d'une durée de quarante secondes. Le produit antagoniste est alors ajouté, laissé en contact une minute avant l'addition, non précédée d'un lavage, de la substance contracturante. On cherche différentes concentrations qui entraînent une inhibition croissante de la contraction.

Au cours de chaque expérience, l'activité spasmolytique du dérivé étudié et celle du produit de référence (papavérine, atropine ou mépyramine) ont été examinées parallèlement. L'effet de tous nos produits disparaissant après quelques lavages, nous avons pu essayer dans la plupart des cas quatre à cinq concentrations différentes, dont les effets inhibiteurs s'échelonnaient entre 0 et 100 %, ainsi que quatre à cinq concentrations de l'antipasmodique de référence (fig. 3).

§ 2. — Calcul et expression des résultats

Si l'on porte en abscisse sur une échelle logarithmique les concentrations de l'antispasmodique et en ordonnée sur une échelle normale les pourcentages d'inhibition, les points correspondants se groupent à peu près sur une droite : l'effet spasmolytique est sensiblement proportionnel au logarithme de la concentration (fig. 3 et 4).

L'abscisse du point de la droite d'ordonnée 50 %, qui correspond à une diminution de moitié de l'amplitude de la contraction, donne une première expression de l'activité du produit : concentration inhibitrice 50 % (CI 50). Cependant, cette valeur se révèle extrêmement variable d'une expérience à l'autre.

Au contraire, le rapport

$$\frac{\text{CI 50 antispasmodique de référence}}{\text{CI 50 produit étudié}}$$

demeure assez constant sur plusieurs expériences ; ses variations restent dans la proportion de 1 à 1,5 ou 1,7, au moins dans le cas des composés les plus actifs. Les sensibilités aux différents antispasmodiques semblent donc évoluer parallèlement d'une préparation à l'autre.

En prenant la moyenne arithmétique des valeurs de ce rapport au cours de quatre ou cinq déterminations, on obtient une mesure de l'activité du produit comparée à celle de l'antispasmodique de référence prise comme unité avec une précision suffisante pour l'étude d'une série. C'est cette valeur moyenne que nous indiquons dans les tableaux VI, VII, IX.

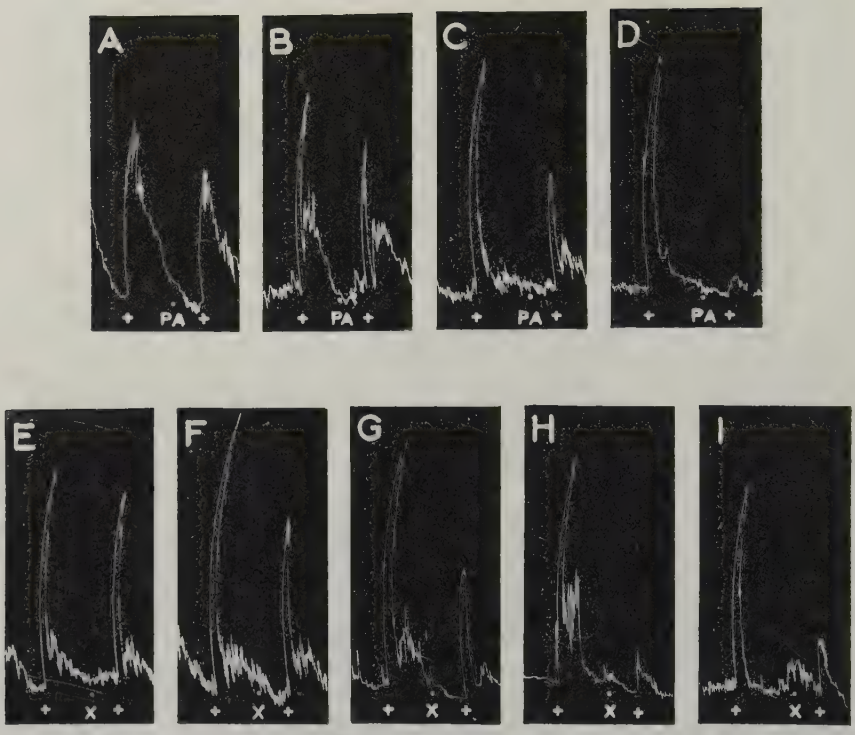


Fig. 3. — Etude de l'activité spasmolytique sur l'iléon isolé de Cobaye.

Expérience du 7-1-1964 : agent spasmogène : Cl_2Ba (+) (15.10^{-6}) ; effets inhibiteurs de différentes concentrations de papavérine (PA) et de 1.624 **H. C.** (X) évalués sur un même fragment d'intestin :

Tracés supérieurs	A	B	C	D
Papavérine : concentration ($\times 10^6$)	5,0	7,5	10,0	15,0
Pourcentage d'inhibition	20	29	49	92

Tracés inférieurs	E	F	G	H	I
1.624 **H. C.** : concentration ($\times 10^6$)	0,5	1,0	1,0	1,5	2,0
Pourcentage d'inhibition	15	37	46	81	74

§ 3. — Action antagoniste du chlorure de baryum : action papavérinique

Les concentrations de chlorure de baryum entraînant une contraction d'intensité convenable varient suivant les expériences de 7,5 à 50.10^{-6}.

A des concentrations généralement supérieures à celles qui réduisent de moitié l'amplitude de la contraction, tous les produits étudiés diminuent faiblement le tonus intestinal. Cet abaissement variant avec la sensibilité de l'organe, nous n'avons pu préciser les concentrations

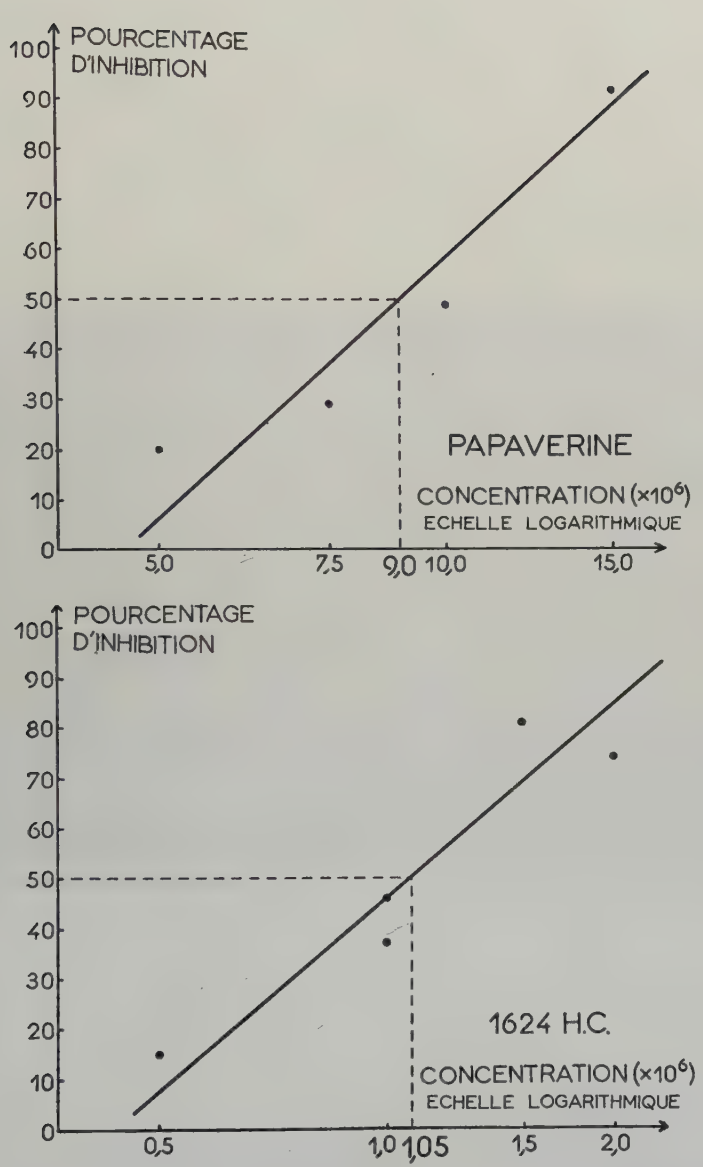


FIG. 4. — Etude de l'activité spasmolytique sur l'iléon isolé de Cobaye.

Relation entre la concentration du produit essayé et le pourcentage d'inhibition du spasme.

Expérience du 7-1-1964 (cf. Fig. 3) : agent spasmogène : Cl_2Ba.

Graphique supérieur Papavérine : $CI_{50} = 9{,}0.10^{-6}$.

Graphique inférieur 1.624 **H. C.** : $CI_{50} = 1{,}05.10^{-6}$.

$$\frac{CI_{50}\ \text{papavérine}}{CI_{50}\ 1.624\ \mathbf{H.C.}} = \frac{9{,}0.10^{-6}}{1{,}05.10^{-6}} = 8{,}6 \rightarrow$$ « activité anti-Cl_2Ba du 1.624 **H. C.** rapportée à celle de la papavérine prise comme unité ».

minima qui le font apparaître. Le degré d'inhibition de la contraction n'en est d'ailleurs pas modifié.

Dans le tableau VI, nous indiquons la valeur moyenne du rapport

$$\frac{\text{concentration inhibitrice 50 \% papavérine}}{\text{concentration inhibitrice 50 \% produit étudié}}$$

que nous définirons comme l'activité du produit rapportée à celle de la papavérine prise comme unité.

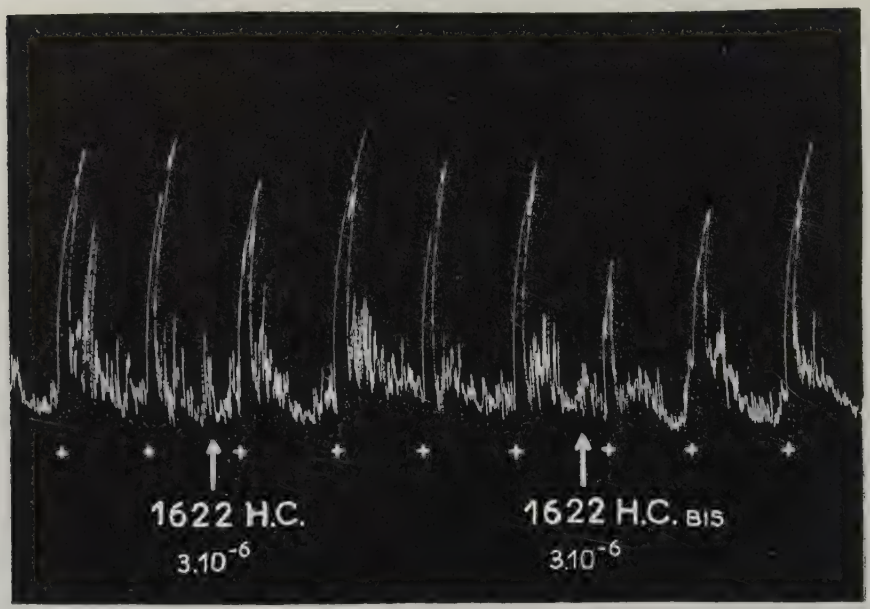


Fig. 5. — Etude de l'activité spasmolytique sur l'iléon isolé de Cobaye.

Antagonisme des deux stéréoisomères 1.622 **H. C.** et 1.622 **H. C.** *bis* vis-à-vis de la contraction provoquée par le chlorure de baryum (+) (20.10^{-6}).

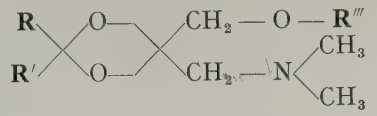
	Concentration	Pourcentage d'inhibition
1.622 **H. C.**	3.10^{-6}	13
1.622 **H. C.** *bis*	»	40

Les indications suivantes peuvent être dégagées de l'examen de ce tableau :

a) Les dérivés les plus spasmolytiques sont tous des sels d'ammonium quaternaire : 1585 **H. C.**, 1587 **H. C.**, 1624 **H. C.**, 1628 **H. C.**, qui sont cinq à sept fois plus actifs que la papavérine.

b) Les composés porteurs de groupements $R = R' = -C_6H_5$ (1587 **H. C.**, 1623 **H. C.**, 1624 **H. C.**) sont nettement plus actifs que les com-

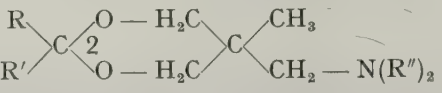
TABLEAU VI. — *Activité antagoniste de la contraction provoquée par le chlorure de baryum*
(rapportée à celle de la papavérine prise comme unité)



	Chlorhydrate	Bromométhylate		Bromobenzylate
$R''' = -H$; $R = -H$; $R' = -C_6H_5$				1620 **H. C.** 0,3
$R = -C_6H_5$; $R' = -C_6H_5$		1585 **H. C.** 7,0		1587 **H. C.** 6,0
$R''' = -C_6H_5$; $R = -H$; $R' = -C_6H_5$	1621 **H. C.** 0,3	1622 **H. C.** 0,3	1622 **H. C.** bis 0,8	
$R = -C_6H_5$; $R' = -C_6H_5$	1623 **H. C.** 0,8	1624 **H. C.** 7,0		1625 **H. C.** 0,6
$R''' = -C_6H_5$; $RR' = -(CH_2)_5-$	1626 **H. C.** 1,4	1627 **H. C.** 0,5		1628 **H. C.** 5,0

posés correspondants pour lesquels R = — H, R′ = — C_6H_5 (1620 **H. C.**, 1621 **H. C.**, 1622 **H. C.** et 1622 **H. C.** *bis*). Le 1585 **H. C.** (R = R′ = — C_6H_5, R‴ = — H, bromométhylate) a de même un pouvoir spasmolytique bien supérieur à celui du 1574 **H. C.** (R = — H, R′ = — C_6H_5, R‴ = — H, bromométhylate), comme l'ont montré J. CHEYMOL et coll. [**10**].

F. BLICKE et E. SCHUMANN [**7**], dans leur étude des dioxannes (IV)



(IV)

avaient déjà signalé l'accroissement d'activité qu'entraînait la fixation d'un deuxième phényle sur le carbone 2.

c) Les deux stéréoisomères 1622 **H. C.** et 1622 **H. C.** *bis* ont une activité faible mais nettement différente, ce que nous avons vérifié au cours d'essais comparatifs (fig. 5). Le 1622 **H. C.** *bis* à groupement — CH_2 — N^+ $(CH_3)_3$, Br^- en position axiale est le plus actif.

§ 4. — Action antagoniste de l'acétylcholine : action atropinique

Suivant les expériences, nous avons utilisé des concentrations d'acétylcholine comprises entre $0{,}5.10^{-8}$ et 5.10^{-8}.

Dans le tableau VII, nous indiquons la valeur moyenne du rapport

$$\frac{\text{concentration inhibitrice 50 \% atropine}}{\text{concentration inhibitrice 50 \% produit étudié}}$$

qui mesure l'activité du produit rapportée à celle de l'atropine.

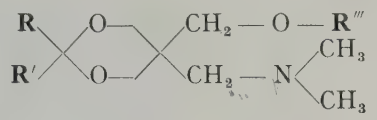
a) Comparée à celle de l'atropine, l'activité anticholinergique de l'ensemble de ces composés est faible (fig. 6) : les plus actifs, 1585 **H. C.** et 1624 **H. C.**, sont déjà respectivement 30 fois et 100 fois moins actifs que l'atropine.

b) Comme pour l'effet papavérinique, le pouvoir atropinique des dérivés R = R′ = — C_6H_5 est supérieur à celui des dérivés R = — H, R′ = — C_6H_5. De même, le 1585 **H. C.** (R = R′ = — C_6H_5, R‴ = — H, bromométhylate) est bien plus actif que le 1574 **H. C.** (R = — H, R′ = — C_6H_5, R‴ = — H, bromométhylate) [**10**].

c) La substitution RR′ = — $(CH_2)_5$ — ne semble pas favoriser l'action anticholinergique.

d) L'activité anticholinergique des chlorhydrates est très faible.

TABLEAU VII. — *Activité antagoniste de la contraction provoquée par l'acétylcholine*
(rapportée à celle de l'atropine prise comme unité)



		Chlorhydrate	Bromométhylate		Bromobenzylate
$R''' = -H$	$R = -H$, $R' = -C_6H_5$				1620 **H.C.** $0,1.10^{-3}$
	$R = -C_6H_5$, $R' = -C_6H_5$		1585 **H.C.** $33,0.10^{-3}$		1587 **H.C.** $5,6.10^{-3}$
$R''' = -C_6H_5$	$R = -H$, $R' = -C_6H_5$	1621 **H.C.** $0,2.10^{-3}$	1622 **H.C.** $0,2.10^{-3}$	1622 **H.C.** bis $0,3.10^{-3}$	
	$R = -C_6H_5$, $R' = -C_6H_5$	1623 **H.C.** $0,4.10^{-3}$	1624 **H.C.** $10,0.10^{-3}$		1625 **H.C.** $2,0.10^{-3}$
$R''' = -C_6H_5$	$RR' = -(CH_2)_5-$	1626 **H.C.** $0,5.10^{-3}$	1627 **H.C.** $0,3.10^{-3}$		1628 **H.C.** $1,3.10^{-3}$

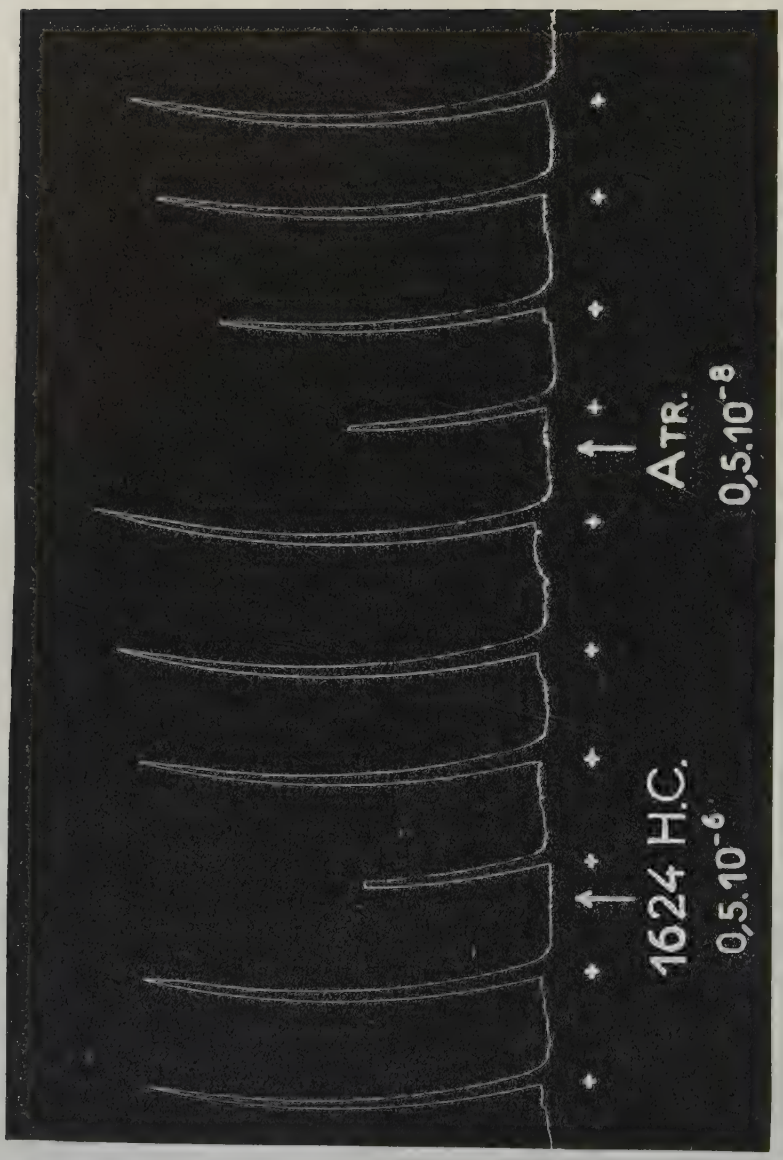
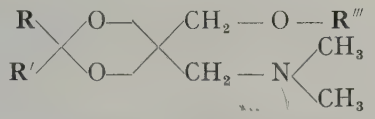


FIG. 6. — Etude comparative de l'action anticholinergique du 1.624 **H. C.** et de l'atropine sur l'iléon isolé de Cobaye. (+) acétylcholine (2.10^{-8}).

TABLEAU VIII. — *Valeurs extrêmes des concentrations inhibitrices 50 % observées lors de la détermination de l'activité anti-Cl_2 Ba et de l'activité anticholinergique*



	N° conventionnel Institut **H. C.**	Activité anti-Cl_2 Ba (valeurs extrêmes des concentrations inhibitrices 50 %)	Activité anticholinergique (valeurs extrêmes des concentrations inhibitrices 50 %)
R = — H R′ = — C_6H_5	1620	12,0 à 16,0. 10^{-6}	15,0 à 50,0. 10^{-6}
	1621	3,6 à 6,0. »	7,0 à 8,5. »
	1622	2,5 à 15,0. »	20,0 à 50,0. »
	1622 *bis*	1,5 à 5,0. »	15,0 à 35,0. »
R = — C_6H_5 R′ = — C_6H_5	1585	0,5 à 3,0. »	0,05 à 0,2. »
	1587	0,4 à 0,7. »	0,5 à 0,7. »
	1623	1,2 à 10,0. »	3,0 à 15,0. »
	1624	0,5 à 1,3. »	0,2 à 0,5. »
	1625	5,0 à 10,0. »	1,8 à 3,0. »
RR′ = — $(CH_2)_5$ —	1626	1,2 à 5,0. »	5,0 à 15,0. »
	1627	3,0 à 3,5. »	7,5 à 20,0. »
	1628	0,5 à 0,8. »	1,4 à 4,0. »

§ 5. — Importance relative des activités papavérinique et atropinique

Bien que l'activité anticholinergique de ces dérivés soit très inférieure à celle de l'atropine, son importance reste à préciser aux concentrations où apparaît l'effet spasmolytique papavérinique. Dans ce but, nous présentons dans le tableau VIII les valeurs extrêmes des concentrations inhibitrices 50 % observées lors de la détermination de chacune des deux activités, anti-Cl_2Ba et anticholinergique. Malgré l'écart notable entre ces valeurs extrêmes, dû aux variations de sensibilité suivant les préparations, la comparaison des deux colonnes permet de recueillir quelques indications :

a) Avec les dérivés porteurs de groupements R = — H, R′ = — C_6H_5, l'effet atropinique ne se manifeste qu'à des concentrations supérieures à celles nécessaires à l'effet papavérinique.

b) Lorsqu'un deuxième phényle est fixé sur le carbone 2 (R = R′ = — C_6H_5), l'effet atropinique apparaît à des concentrations égales ou inférieures à celles nécessaires à l'effet papavérinique, ce qu'avaient déjà observé Blicke et Schumann [7]. Le 1624 **H. C.** et surtout le 1585 **H. C.** inhibent le spasme à l'acétylcholine à des concentrations encore inactives sur le spasme au chlorure de baryum, ce que nous avons vérifié sur le même fragment d'intestin.

c) Avec les trois dérivés RR′ = — $(CH_2)_5$ —, l'effet atropinique s'exerce à des concentrations nettement supérieures à celles nécessaires à l'effet papavérinique.

§ 6. — Action antihistaminique

Les concentrations d'histamine entraînant une contraction d'intensité convenable varient suivant les expériences de $0{,}5.10^{-8}$ à 5.10^{-8}.

Les activités comparées à celle de la mépyramine sont présentées dans le tableau IX.

Les composés étudiés n'agissent qu'à des concentrations bien supérieures à celles de la mépyramine et leur pouvoir antihistaminique est négligeable (fig. 7).

CONCLUSION

Le nombre restreint de dérivés étudiés ne permet pas de dégager de règle générale reliant la constitution à l'action. Nous nous limiterons à rappeler les quelques observations que nous avons faites au cours de cette étude, qui peuvent orienter ultérieurement la synthèse de nouveaux composés de cette série :

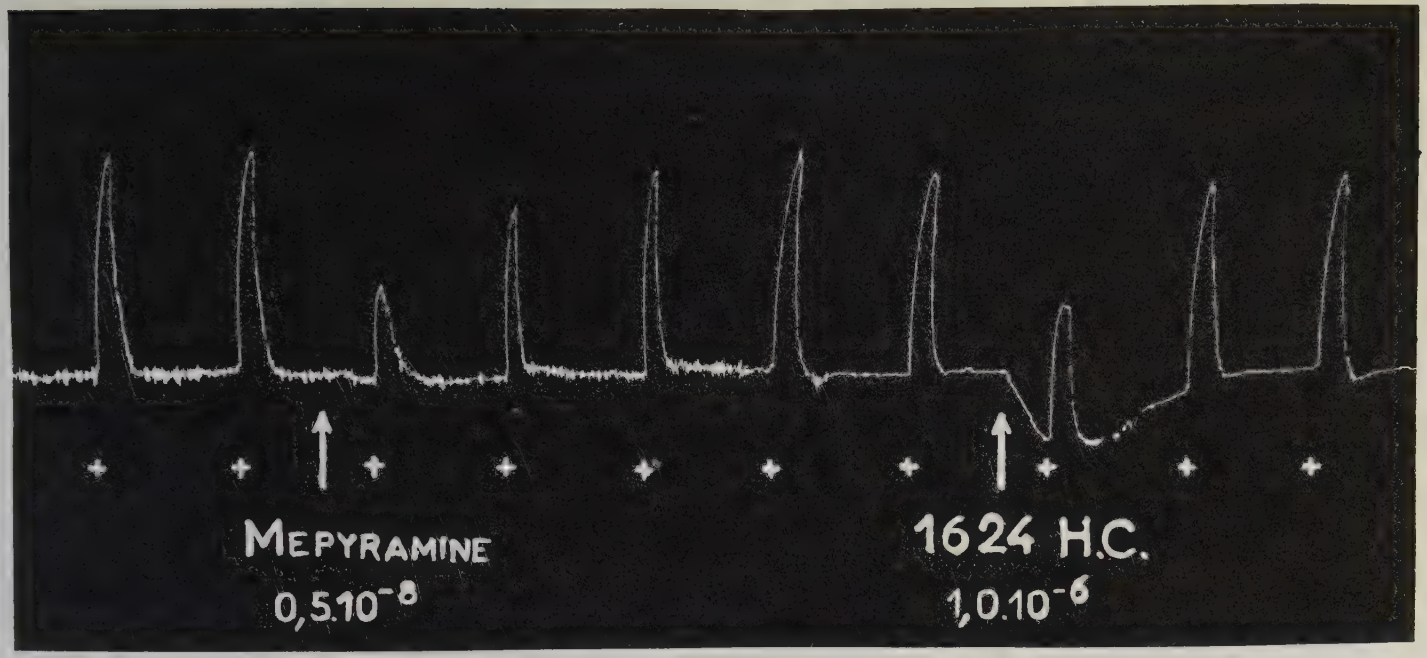
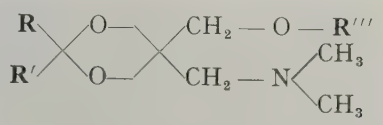


FIG. 7. — Etude comparative de l'action antihistaminique de la mépyramine et du 1,624 **H. C.** sur l'iléon isolé de Cobaye.
(+) histamine ($2,10^{-8}$).

TABLEAU IX. — *Activité antagoniste de la contraction provoquée par l'histamine*
(rapportée à celle de la mépyramine prise comme unité)



	Chlorhydrate	Bromométhylate		Bromobenzylate
R''' = — H				
R = — H R' = — C_6H_5				1620 **H.C.** 0,1.10^{-3}
R = — C_6H_5 R' = — C_6H_5		1585 **H.C.** 2,0.10^{-3}		1587 **H.C.** 1,0.10^{-3}
R''' = — C_6H_5				
R = — H R' = — C_6H_5	1621 **H.C.** 0,2.10^{-3}	1622 **H.C.** 0,1.10^{-3}	1622 **H.C.** *bis* 0,2.10^{-3}	
R = — C_6H_5 R' = — C_6H_5	1623 **H.C.** 0,1.10^{-3}	1624 **H.C.** 5,0.10^{-3}		1625 **H.C.** 0,2.10^{-3}
R''' = — C_6H_5 RR' = — $(CH_2)_5$ —	1626 **H.C.** 0,5.10^{-3}	1627. **H.C.** 0,8.10^{-3}		1628 **H.C.** 0,5.10^{-3}

— l'activité des chlorhydrates est régulièrement faible ;

— l'éthérification de la fonction alcool primaire par le phénol n'a conduit à aucun dérivé plus actif ;

— la nature des groupements fixés sur le carbone 2 du cycle dioxanne influence fortement l'intensité de l'action spasmolytique et oriente vers un effet prédominant papavérinique ($R = -H$, $R' = -C_6H_5$ ou $RR' = -(CH_2)_5-$) ou atropinique ($R = R' = -C_6H_5$).

CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'ACTION TENSIONNELLE ET CARDIARQUE CHEZ LE CHIEN

Pour cette étude nous n'avons retenu que trois composés (1585 **H. C.**, 1624 **H. C.**, 1628 **H. C.**) qui, d'après les expériences sur l'iléon isolé de Cobaye, se révélaient les spasmolytiques les plus actifs. Nous avons observé leur influence directe sur les mouvements cardiaques et la tension artérielle du Chien chloralosé, et essayé de préciser le mécanisme de leur action à l'aide des agents pharmacologiques habituels.

§ 1. — Technique

Le chien est anesthésié par une injection intraveineuse de chloralose à la dose de 100 mg/kg, puis soumis à la respiration artificielle après trachéotomie. Une canule reliée à un manomètre de Ludwig est introduite dans une carotide primitive et la pression artérielle est enregistrée. Après section d'un des pneumogastriques, une paire d'électrodes excitatrices est placée sous l'extrémité périphérique. La stimulation est assurée par un chariot de Dubois-Reymond.

Dans quelques expériences, nous avons enregistré les contractions cardiaques *in situ*. La peau et les aponévroses sont incisées sur la ligne médiane du thorax le long du sternum. A l'aide d'un costotome, on sectionne le sternum en son milieu en remontant depuis l'appendice xiphoïde jusqu'à 2 cm au-dessous de la fourchette sternale. La cavité thoracique est maintenue ouverte par un écarteur. Le péricarde est incisé sur toute sa longueur et attaché par quelques points aux lèvres de l'ouverture thoracique pour former un lit sur lequel repose le cœur. On relie une oreillette et la pointe du ventricule gauche par une pince et un fil à deux tambours manipulateurs qui transmettent à des tambours inscripteurs les mouvements du cœur. La pression carotidienne n'est enregistrée qu'après l'ouverture thoracique.

Les produits, mis en solution dans le soluté isotonique de chlorure de sodium, sont injectés dans la veine saphène.

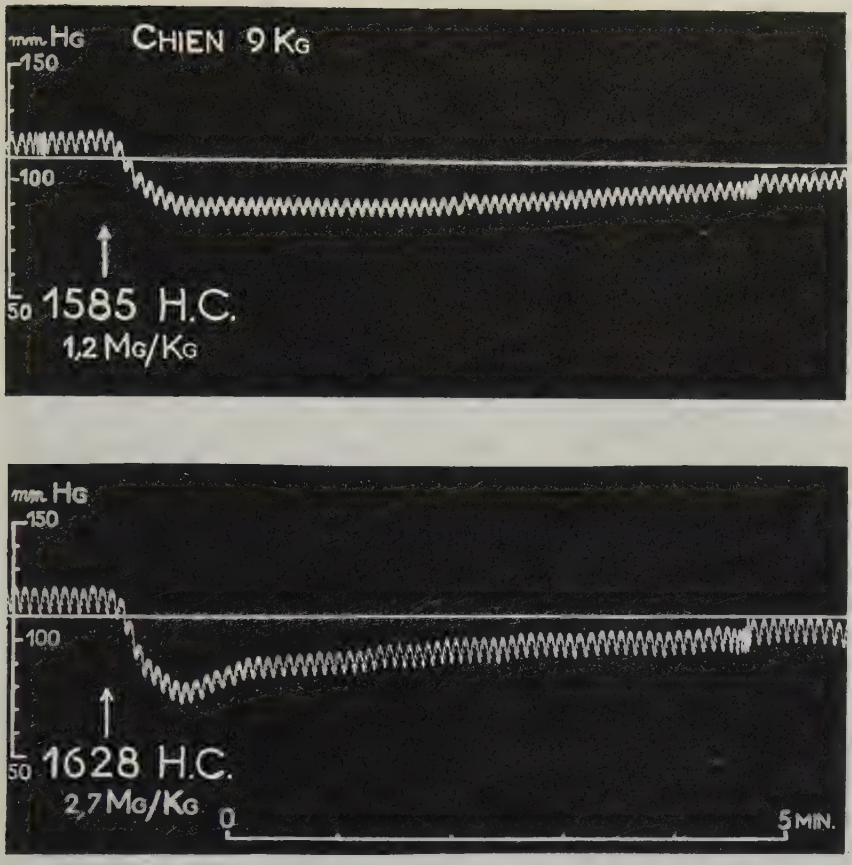


FIG. 8. — Action du 1.585 **H. C.** et du 1.628 **H. C.** sur la pression artérielle du Chien chloralosé, soumis à la respiration artificielle.

§ 2. — Résultats

— 1585 **H. C.**

a) *Action directe*

A la dose de 1,2 mg/kg (correspondant environ au dixième de la DL 50 chez la Souris, choisie arbitrairement comme dose de départ), le 1585 **H. C.** provoque une hypotension immédiate de 2 à 3 cm de mercure, se prolongeant pendant environ quinze minutes (fig. 8), non supprimée par l'atropine.

L'amplitude des contractions auriculaires est nettement diminuée, celle des contractions ventriculaires restant inchangée (fig. 9).

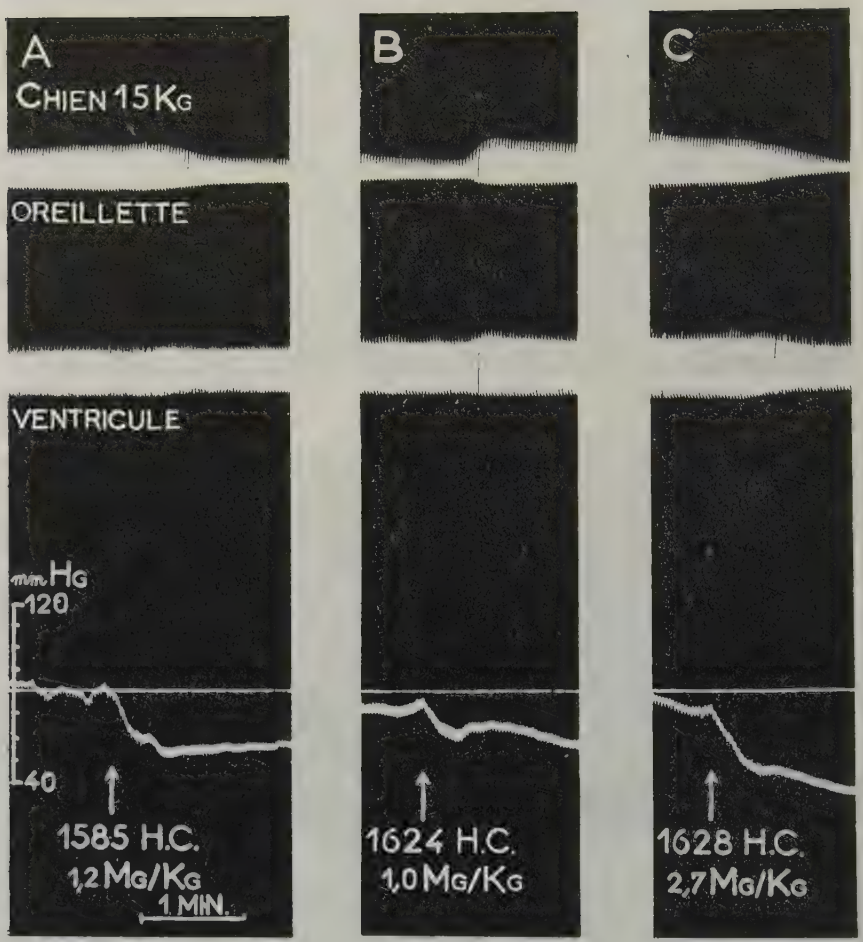


FIG. 9. — Action du 1585 **H. C.**, du 1624 **H. C.** et du 1628 **H. C.** sur l'amplitude des battements cardiaques enregistrés *in situ* et sur la pression artérielle du Chien chloralosé, soumis à la respiration artificielle.

b) *Action anticholinergique*

A la même dose, le 1585 **H. C.** supprime à peu près complètement l'hypotension provoquée par l'injection de 2 à 4 µg/kg d'acétylcholine. De même l'hypotension consécutive à la stimulation de l'extrémité périphérique du pneumogastrique est inhibée. Cette action persiste pendant environ une demi-heure.

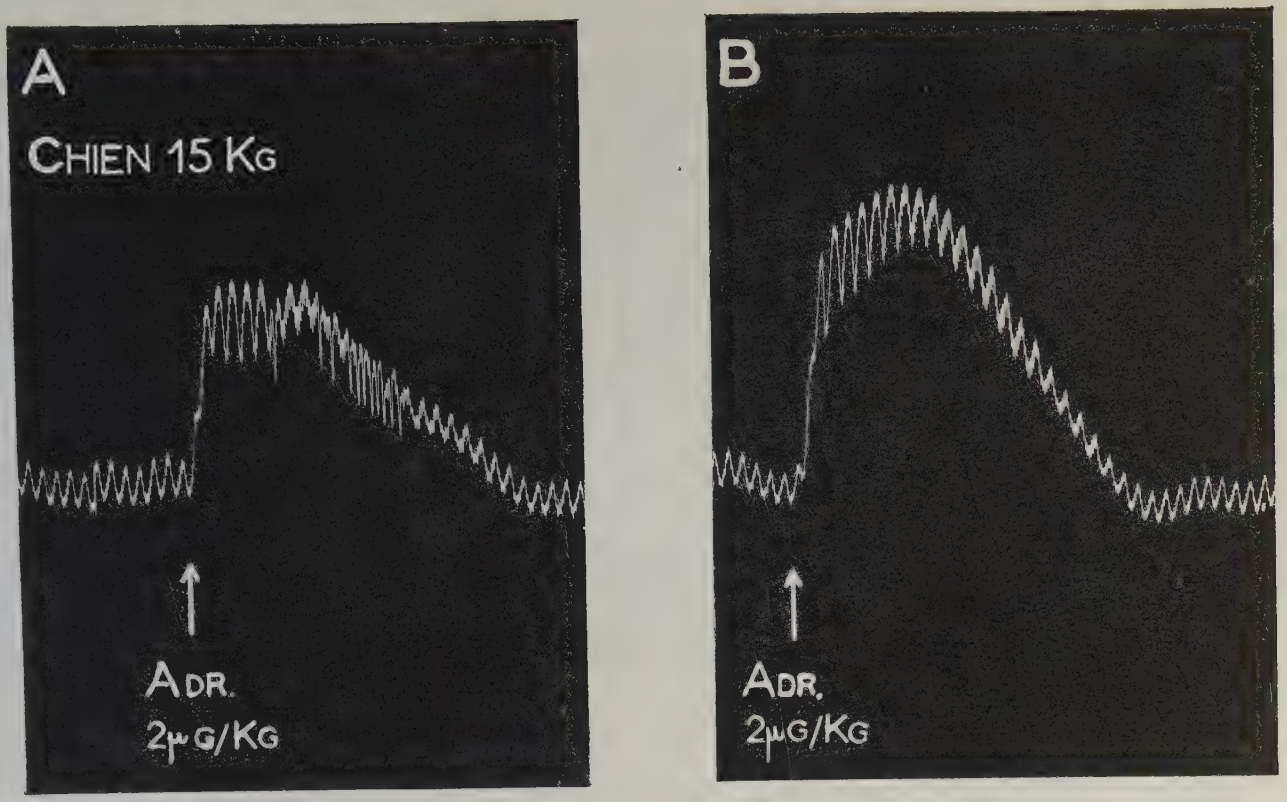


FIG. 10. — Action du 1585 **H. C.** sur l'hypertension adrénalinique chez le Chien chloralosé, soumis à la respiration artificielle.
A Adrénaline avant injection de 1585 **H. C.**
B Adrénaline 4 minutes après injection de 1585 **H. C.** (1,2 mg/kg).

c) *Action sur l'hypertension adrénalinique*

L'hypertension adrénalinique est augmentée en amplitude, sans modification de durée (fig. 10). La bradycardie réflexe est diminuée, mais de façon inconstante.

d) *Action ganglioplégique*

A la dose de 1,2 mg/kg, le 1585 **H. C.** supprime complètement l'hypertension observée après injection d'acétylcholine à la dose de 1 mg/kg. Cette action se prolonge pendant environ quinze minutes (fig. 11).

— 1624 **H. C.**

a) *Action directe*

A la dose de 0,5 à 1 mg/kg, l'effet tensionnel du 1624 **H. C.** est discret, se manifestant suivant les expériences par une hypertension ou une hypotension légères, non modifiées par l'atropine.

Le 1624 **H. C.** augmente l'amplitude des contractions de l'oreillette et du ventricule (fig. 9).

b) Les actions sur les différents agents pharmacologiques sont identiques à celles du 1585 **H. C.**

— 1628 **H. C.**

a) *Action directe*

A la dose de 2,7 mg/kg (correspondant environ au dixième de la DL 50 chez la Souris), le 1628 **H. C.** provoque une hypotension de 3 à 4 cm de mercure, se prolongeant pendant environ quinze minutes (fig. 8), non supprimée par l'atropine.

L'amplitude des contractions cardiaques est fortement diminuée, principalement au niveau de l'oreillette (fig. 9).

b) *Action sur l'hypotension acétylcholinique*

A la dose de 2,7 mg/kg, le 1628 **H. C.** ne modifie pas l'hypotension provoquée par l'injection de 2 à 4 µg/kg d'acétylcholine.

c) L'hypertension adrénalinique n'est pas modifiée.

d) *Action ganglioplégique*

A cette même dose, l'hypertension observée après injection d'acétylcholine à la dose de 1 mg/kg est supprimée.

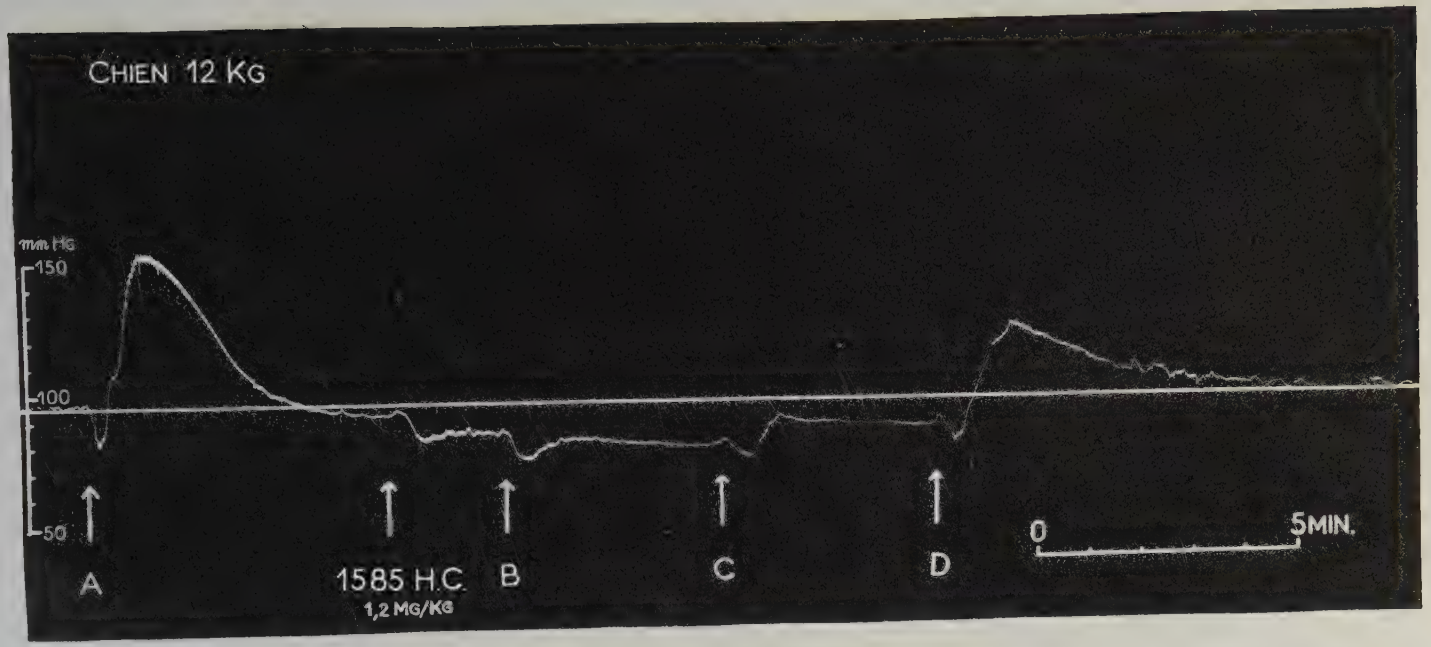


FIG. 11. — Etude de l'action ganglioplégique du 1585 **H. C.**

(Enregistrement de la pression artérielle chez le Chien anesthésié au chloralose, non atropinisé, soumis à la respiration artificielle).

En A Acétylcholine (1 mg/kg) avant injection de 1585 **H. C.**
En B — — 2 minutes après injection de 1585 **H. C.** (1,2 mg/kg).
En C — — 6 minutes — —
En D — — 10 minutes — —

§ 3. — Interprétation des résultats

L'hypotension observée après injection de 1585 **H. C.** et de 1628 **H. C.** peut s'interpréter par la dépression cardiaque et l'effet ganglioplégique, auxquels s'ajoute peut-être un effet relâchant direct sur les fibres lisses des vaisseaux.

Dans le cas du 1624 **H. C.**, l'action analeptique cardiaque compense la vaso-dilatation, ce qui explique la discrétion des réactions tensionnelles.

Seul le 1628 **H. C.** n'exerce pas d'effet parasympatholytique, même à la dose relativement élevée que nous avons utilisée. Sur l'iléon isolé de Cobaye, son pouvoir anticholinergique s'était déjà révélé très inférieur à celui du 1585 **H. C.** ou du 1624 **H. C.**

CHAPITRE IV

RECHERCHE DE L'ACTIVITÉ GANGLIOPLÉGIQUE PAR LA MÉTHODE DE LA MEMBRANE NICTITANTE DU CHAT

Nous avons essayé de confirmer par la méthode de la membrane nictitante l'effet ganglioplégique observé précédemment. Cette étude a été faite avec deux produits : 1585 **H. C.** et 1624 **H. C.**

§ 1. — Technique

Le chat est anesthésié par injection intrapéritonéale de chloralose (80 mg/kg). On fait une incision médiane de la peau le long de la trachée, au-dessous du larynx. A l'aide d'une sonde cannelée, on écarte la couche musculaire sous-jacente. Une canule est placée dans la trachée et l'animal est soumis à la respiration artificielle. On dégage d'un côté le paquet jugulo-carotidien dont on sépare le faisceau nerveux. Le sympathique est alors isolé du pneumogastrique et disséqué en remontant jusqu'au ganglion cervical supérieur. Le nerf préganglionnaire est sectionné le plus bas possible et une électrode excitatrice bipolaire est placée sous l'extrémité périphérique. Une autre électrode excitatrice monopolaire est placée sous le sympathique postganglionnaire, entre le ganglion cervical supérieur et la base du crâne. La stimulation est effectuée par un chariot de DUBOIS-REYMOND. Un fil, attaché à la membrane nictitante du même côté est relié par un jeu de poulies à un stylet inscripteur. Les produits sont injectés dans la veine saphène.

§ 2. — Résultats

A la dose de 1,2 mg/kg (1/10^{e} de la DL 50 chez la Souris), le 1585 **H. C.** diminue environ de moitié la contraction résultant de la stimulation préganglionnaire, et la supprime entièrement à une dose double. Cette action se prolonge quinze à vingt minutes. La stimulation post-ganglionnaire reste efficace.

A la dose de 1,2 mg/kg (environ 1/4 de la DL 50 chez la Souris), le 1624 **H. C.** ne modifie pas l'effet de la stimulation pré-ganglionnaire.

Seule l'action ganglioplégique du 1585 **H. C.** a été confirmée par cette méthode. Celle du 1624 **H. C.** n'aurait probablement été retrouvée qu'en utilisant des doses supérieures, trop proches de la zone toxique.

CHAPITRE V

RECHERCHE DE L'ACTION GANGLIOPLÉGIQUE AU NIVEAU DES PLEXUS INTRAMURAUX DE L'INTESTIN ISOLÉ

Un blocage ganglionnaire au niveau des plexus myentériques peut être partiellement responsable de la paralysie des fibres intestinales. Nous avons tenté de mettre cet effet en évidence sur l'organe isolé en recherchant la suppression par quelques-uns de nos produits de l'action stimulante de la nicotine sur les ganglions intramuraux.

La nicotine, à des concentrations variant de 1 à 5.10^{-6}, exerce sur le duodénum isolé de Rat une action biphasique, dépressive puis excitante (fig. 12). Cette action a été reliée pour la plus grande part à la stimulation des cellules ganglionnaires des plexus myentériques par les expériences de M^lle^ J. LÉVY et E. MICHEL-BER [**20**] ; ces auteurs confirment ainsi l'hypothèse émise par N. AMBACHE [**1-2**] de la présence dans l'intestin isolé de fibres postganglionnaires adrénergiques à côté des fibres postganglionnaires cholinergiques. Les premières, stimulées plus précocement, sont responsables de la phase dépressive, les secondes de la phase excitante.

Sur l'iléon isolé de Cobaye, la nicotine, aux mêmes concentrations, est seulement contracturante, sans phase dépressive (fig. 13).

Suivant les composés, l'effet ganglioplégique peut s'exercer également sur les deux types de neurones, ou préférentiellement sur l'un des deux. Pour rechercher l'action de nos produits sur les ganglions à fibres cholinergiques, nous avons utilisé l'iléon de Cobaye qui, sous l'effet de la nicotine, donne une réponse de type acétylcholinique pur. Au contraire, l'emploi du duodénum de Rat nous a permis d'étudier l'action sur les ganglions à fibres adrénergiques ; dans ce cas, l'addition d'atropine au liquide de Tyrode, en éliminant la phase cholinergique, isole et renforce la phase dépressive adrénalinique. En outre, les mouvements spontanés du duodénum sont fortement diminués (fig. 12).

Nous avons retenu pour cette étude trois dérivés, 1585 **H. C.**, 1624 **H. C.** et 1628 **H. C.**, dont nous avions déjà observé l'effet ganglioplé-

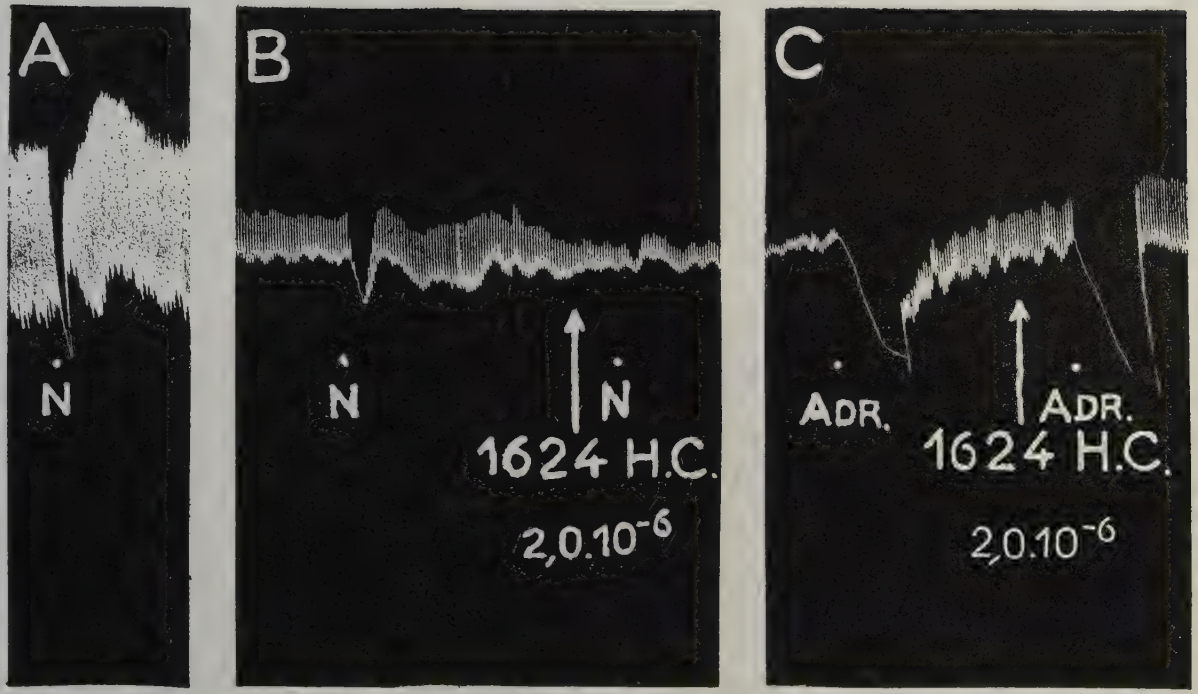


FIG. 12. — Action de la nicotine sur le duodénum isolé de Rat, avant et après atropine. Recherche de l'action ganglioplégique du 1624 **H. C.** au niveau des plexus intramuraux à fibres postganglionnaires adrénergiques.

A) Intestin non atropinisé : action biphasique, dépressive puis excitante, de la nicotine (N) (5.10^{-6}).

B) Après addition de sulfate d'atropine (0,01 mg/l) au liquide de Tyrode : action uniquement dépressive de la nicotine (5.10^{-6}), supprimée par le 1624 **H. C.**

C) Contre-épreuve : le 1624 **H. C.**, à la même concentration, ne supprime pas l'action dépressive périphérique de l'adrénaline (Adr) ($0,5.10^{-6}$).

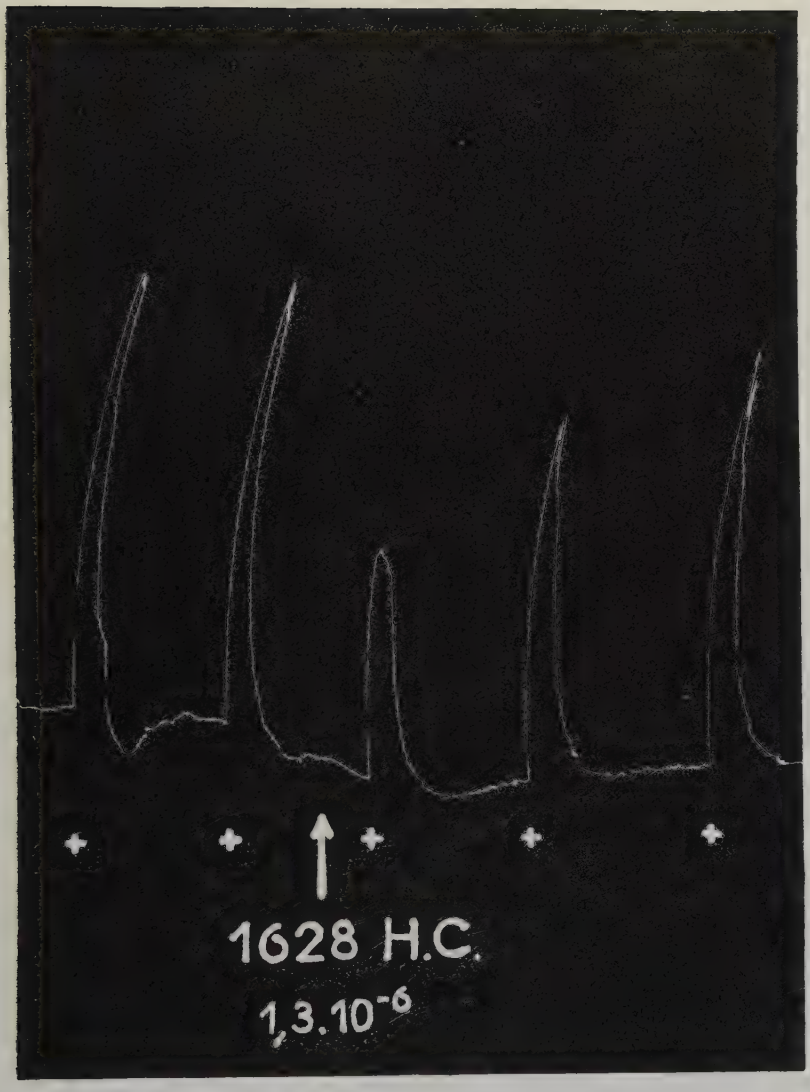


Fig. 13. — Action de la nicotine sur l'iléon isolé de Cobaye. Recherche de l'action ganglioplégique du 1628 **H. C.** au niveau des plexus intramuraux à fibres postganglionnaires cholinergiques. Nicotine (+) (1.10^{-6}).

gique par la méthode de la membrane nictitante du Chat ou par les réactions tensionnelles du Chien chloralosé.

§ 1. — Technique

La préparation de l'iléon de Cobaye ou du duodénum de Rat et le montage de l'appareil sont identiques à ceux décrits dans le chapitre II pour la recherche de l'activité spasmolytique. Seules diffèrent les conditions d'administration des différents réactifs.

Dans le cas du duodénum isolé de Rat, la solution de Tyrode contient 0,01 mg de sulfate d'atropine par litre. Dans ces conditions, la préparation est utilisable pendant 1 h. 30 à 2 heures.

On verse dans la cuve contenant l'organe isolé quelques dixièmes de ml d'une solution de chlorhydrate de nicotine. Les détails de l'opération sont indiqués dans le tableau suivant :

	Iléon de Cobaye	Duodénum de Rat
	—	—
Concentration de la solution de chlorhydrate de nicotine ajoutée.....	$0,5.10^{-4}$	2.10^{-4}
Temps de contact	30 secondes	60 secondes
Durée de lavage	40 secondes	40 secondes
Intervalle entre chaque addition	3 minutes	4 minutes

Ces additions sont répétées jusqu'à obtention d'une réponse d'intensité constante. Le produit à étudier est alors ajouté et laissé en contact une minute avant une nouvelle addition de nicotine.

§ 2. — Résultats

a) Iléon isolé de Cobaye.

La concentration de nicotine utilisée pour obtenir une contraction d'intensité convenable varie de 0,5 à 1.10^{-6}.

Sur le même fragment d'intestin, nous avons cherché les concentrations de produit réduisant environ de moitié l'amplitude des contractions provoquées par la nicotine (fig. 13), ainsi que par l'acétylcholine et le chlorure de baryum. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	Effet antinicotinique (concentration inhibitrice 50 %)	Effet antiacétylcholinique (concentration inhibitrice 50 %)	Effet anti-Cl_2Ba (concentration inhibitrice 50 %)
1585 **H. C.**	$0,7.10^{-6}$	$0,2.10^{-6}$	—
1624 **H. C.**	$1,5.10^{-6}$	$0,5.10^{-6}$	—
1628 **H. C.**	$1,3.10^{-6}$	$5,0.10^{-6}$	$0,6.10^{-6}$

De l'examen de ce tableau, un effet ganglioplégique peut être présumé dans le seul cas du 1628 **H. C.**, qui supprime l'action excito-ganglionnaire de la nicotine à des concentrations ne bloquant pas à la périphérie les récepteurs acétylcholiniques. Cet effet est déjà sensible aux concentrations où se manifeste l'effet anti-Cl_2Ba.

b) Duodénum isolé de Rat, en milieu atropinisé.

La concentration de nicotine nécessaire pour obtenir un relâchement suffisant de l'intestin est comprise entre 2,5 et 5.10^{-6}.

A la concentration d'environ 2 à 3.10^{-6}, le 1585 **H. C.**, le 1624 **H. C.** et le 1628 **H. C.** suppriment presqu'entièrement la dépression provoquée par la nicotine. Ce résultat traduit une action ganglioplégique et non un effet adrénolytique périphérique, l'action dépressive de l'adrénaline n'étant pas modifiée (fig. 12).

CONCLUSION

Une activité spasmolytique par blocage des ganglions intramuraux à fibres cholinergiques n'a été observée directement que dans le cas du 1628 **H. C.**. Dans le cas du 1585 **H. C.** et du 1624 **H. C.**, cette action est masquée par l'effet atropinique périphérique. Cependant, elle se manifeste probablement à des concentrations voisines de celles du 1628 **H. C.**, ce que laisse prévoir la similitude des concentrations paralysant les ganglions dépresseurs à fibres adrénergiques du duodénum de Rat.

Sur l'intestin isolé, l'effet ganglioplégique de ces dérivés s'exerce à des concentrations supérieures à celles requises pour un blocage périphérique, papavérinique ou atropinique (sauf dans le cas du 1628 **H. C.**, qui n'est que faiblement atropinique). Toutefois, l'importance relative de ces différents mécanismes au niveau de l'intestin *in situ* ne peut être déduite d'expériences sur l'organe isolé, où les conditions du fonctionnement ganglionnaire sont très différentes.

CHAPITRE VI

RECHERCHE DE L'ACTION CURARISANTE

Nous avons recherché une éventuelle action curarisante de deux produits (1585 **H. C.** et 1624 **H. C.**) sur la préparation nerf sciatique-muscle tibial antérieur du Lapin.

§ 1. — Technique [8]

Le Lapin est anesthésié par injection dans la veine marginale de l'oreille d'un mélange chloralose 80 mg/kg-nembutal 18 mg/kg. Il est alors placé sous respiration artificielle.

Après incision de la peau au niveau de la loge postérieure de la cuisse, on sépare les masses musculaires du biceps fémoral et du semi-tendineux. Le nerf sciatique est dégagé sur toute la longueur de la cuisse et isolé de sa partie centrale par deux ligatures serrées le plus haut possible. Une électrode bipolaire est placée sous l'extrémité périphérique du nerf. La patte est alors solidement fixée par une broche traversant les condyles fémoraux.

On incise la peau le long de la loge antéro-externe de la jambe et l'on dégage le muscle tibial antérieur de ses aponévroses. Le tendon du muscle est sectionné au niveau de l'articulation tibio-tarsienne, et relié par un fil à un système de tambours de MAREY solidaire d'un stylet inscripteur.

L'excitation est assurée par une onde rectangulaire d'une largeur de 0,2 à 0,5 milliseconde, d'une hauteur de 2 à 5 volts, qui entraîne une réponse unique de toutes les unités motrices. La fréquence est de 6 stimulations à la minute.

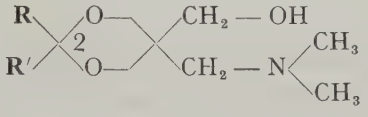
§ 2. — Résultats

Les dérivés 1585 **H. C.** et 1624 **H. C.**, injectés dans la veine jugulaire à des doses assez élevées (1/5 de la DL 50, soit respectivement 2,4 mg/kg et 1 mg/kg) n'ont provoqué aucune diminution de l'amplitude des contractions et ne possèdent donc pas à ces doses de propriété curarisante.

CONCLUSION

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé puis étudié sur le plan pharmacologique quelques nouveaux dialcoyl-2,2 diméthylaminométhyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxannes-1,3 (III) dont certains, déjà décrits à l'Institut de Pharmacologie par J. Cheymol et coll. [**10-23**], étaient doués d'une activité spasmolytique intéressante.

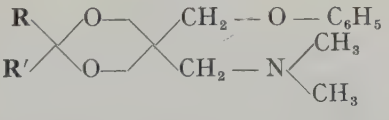


(III, R″ = — CH_3)

Les modifications de structure que nous leur avons apportées ont consisté :

— en la fixation sur le carbone en position 2 du cycle dioxanne d'un ou deux groupements phényles, ou d'un cycle pentaméthylénique — $(CH_2)_5$ — ;

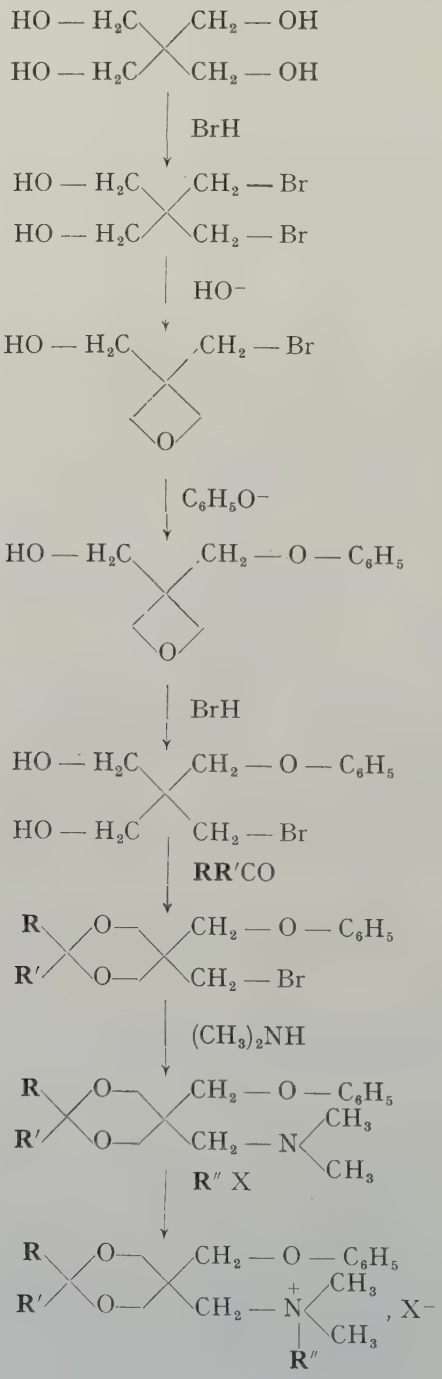
— en l'éthérification de la fonction alcool primaire par le phénol (V).



(V)

Dans une première partie, nous décrivons la synthèse de ces composés, réalisée à partir du penta-érythritol en sept étapes selon le schéma ci-après.

Au cours de cette synthèse, nous avons pu isoler les deux stéréoisomères prévisibles du phényl-2 diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 (XIV) et (XIV *bis*), soit par séparation des cristaux à la pince, soit par chromatographie en couche mince « préparative ». Les bromométhylates correspondants ont été séparés par précipitation fractionnée et obtenus en quantité et à un degré de pureté suffisants pour l'expérimentation pharmacologique. Leur structure et leur configuration ont été assignées grâce à la résonance magnétique nucléaire.


HO — H2C
CH2 — OH
HO — H2C
CH2 — OH
(VI)
BrH
HO — H2C
CH2 — Br
HO — H2C
CH2 — Br
(VII)
HO⁻
HO — H2C
CH2 — Br
O
(VIII)
C6H5O⁻
HO — H2C
CH2 — O — C6H5
O
(IX)
BrH
HO — H2C
CH2 — O — C6H5
HO — H2C
CH2 — Br
(X)
RR′CO
R
R′
O
O
CH2 — O — C6H5
CH2 — Br
(XI)
(CH3)2NH
R
R′
O
O
CH2 — O — C6H5
CH2 — N
CH3
CH3
(V)
R″ X
R
R′
O
O
CH2 — O — C6H5
CH2 — N+
CH3
CH3
R″
, X⁻
(XII)

Dans une seconde partie, nous exposons les méthodes et les résultats de l'étude pharmacologique de ces dérivés. Comparativement, nous avons repris l'examen de quelques composés analogues dont le groupement hydroxyméthyle fixé sur le carbone 5 n'était pas éthérifié par le phénol. Deux de ces composés (1585 **H. C.** et 1587 **H. C.**) étaient déjà connus [**10**] et s'étaient révélés les spasmolytiques les plus actifs de la série.

Nous avons d'abord déterminé la toxicité aiguë par voie intraveineuse chez la Souris, et décrit les manifestations toxiques observées à fortes doses.

Nous avons ensuite étudié l'activité spasmolytique sur l'iléon isolé de Cobaye, mesurée d'après l'aptitude à inhiber le spasme au chlorure de baryum, à l'acétylcholine et à l'histamine. Quelques indications relatives au rapport entre la constitution et l'action ont pu en être dégagées :

1° Les dérivés les plus actifs sont tous des sels d'ammonium quaternaire.

2° La nature des radicaux fixés sur le carbone en position 2 du cycle dioxanne est très importante et influence assez régulièrement l'activité :

— La substitution par un seul phényle est constamment défavorable.

— La substitution par deux phényles favorise nettement l'action papavérinique et, dans la plupart des cas, plus encore l'action atropinique. Les produits les plus actifs de ce groupe, le 1585 **H. C.** et, à un moindre degré, le 1624 **H. C.**, inhibent le spasme à l'acétylcholine à des concentrations qui modifient peu le spasme au chlorure de baryum. Cet effet parasympatholytique a été confirmé par la suppression de l'hypotension acétylcholinique chez le Chien. Il s'y ajoute peut-être une action ganglioplégique sur les plexus intramuraux de l'intestin, comme le laisse prévoir la disparition de l'effet dépresseur de la nicotine sur le duodénum isolé de Rat dans un bain atropinisé.

— Dans le cas de la substitution par un groupement pentaméthylénique — $(CH_2)_5$ —, le faible nombre de dérivés étudiés ne permet pas de tirer de conclusion. Le pouvoir atropinique paraît très faible. Un seul composé (1628 **H. C.**) possède une action papavérinique importante.

Compte tenu des toxicités aiguës, les produits qui nous paraissent susceptibles d'être signalés sont le 1585 **H. C.**, spasmolytique d'action atropinique prédominante, et le 1628 **H. C.** Ce dernier, dont la dose létale 50 par voie intraveineuse chez la Souris (26,7 mg/kg) est proche de celle de la papavérine (33,1 mg/kg), a un pouvoir spasmolytique cinq fois plus intense, et son action secondaire atropinique est particulièrement faible, comme nous l'avons vérifié chez le Chien. Il semble donc capable d'agir plus électivement sur la région contracturée sans entraîner d'effets

végétatifs gênants. Mais ces spasmolytiques papavériniques se révèlent souvent moins efficaces en thérapeutique que les spasmolytiques atropiniques.

Aucun des dérivés à fonction alcool éthérifiée par le phénol n'a présenté d'activité antispasmodique atropinique ou papavérinique supérieure à celle du 1585 **H. C.** à fonction alcool primaire libre. Peut-être l'éthérification par d'autres phénols pourrait-elle conduire à des dérivés plus actifs, ainsi que l'a observé G. THIBODEAU dans son étude des aryloxyméthyl-3 dialcoylaminométhyl-3 oxétannes (II) [**26**].

Vu : le Président de thèse,
Jean CHEYMOL.

Vu : le Doyen,
Gaston CORDIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ambache (N.). — Unmasking, after cholinergic paralysis by botulinum toxin, of a reversed action of nicotine on the mammalian intestine, revealing the probable presence of local inhibitory ganglion cells in the enteric plexuses. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, **6**, 51-67.
2. Ambache (N.) et Edwards (J.). — Reversal of nicotine action on the intestine by atropine. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, **6**, 311-317.
3. Bastien (P.). — Etude de l'action spasmolytique de quelques dérivés aryloxyméthyl-2 dialcoylaminométhyl-2 propanediols-1,3. *Diplôme d'études supérieures. Faculté des Sciences*, Paris, 1962.
4. Behrens (B.). — Zur Auswertung der Digitalisblätter im Froschversuch. *Arch. exp. Path. Pharmakol.*, 1929, **140**, 237-256.
5. Behrens (B.) et Kärber (G.). — Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am zweckmässigsten anzuordnen ? *Arch. exp. Path. Pharmakol.*, 1935, **177**, 379-388.
6. Beyaert (M.) et Hansens (M.). — Het bereiden van het Mono- en het Dibroompentaerythriet. *Natuurwet. Tijdschr.*, 1940, **22**, 249-262.
7. Blicke (F.) et Schumann (E.). — Antispasmodics (XIII). Basic m-dioxanes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1226-1229.
8. Bourillet (F.). — Antagonisme ou potentialisation de la curarisation par quelques molécules soufrées. *Thèse de Doctorat en Pharmacie (A. Legrand, Edit.)*. Paris, 1962 (299 p.).
9. Burger (A.) et Petersen (H.-J.). — Cyclopropane Analogs of Choline Ethers. *J. Med. Chem.*, 1964, **7**, 562-564.
10. Cheymol (J.), Beauvallet (M.), Chabrier (P.) et Seyden-Penne (J.). Contribution à l'étude pharmacologique de quelques dialcoylaminométhyl-5 dioxannes-1,3. *Thérapie*, 1963, **18**, 873-877.
11. Cheymol (J.), Chabrier (P.) et Seyden-Penne (J.). — Sur quelques nouveaux dérivés monoarylés du pentaérythritol. *Bull. Soc. chim. France*, 1959, 1184-1185.
12. Cheymol (J.), Chabrier (P.), Seyden-Penne (J.) et Thibodeau (G.). — Synthèse de nouveaux éthers de phénols à structure néopentylique. II. — Dialcoylaminométhyl-3 aryloxyméthyl-3 oxétannes et *bis*-aryloxyméthyl-3,3 oxétannes. *Bull. Soc. chim. France*, 1964, 1268-1275.
13. Cheymol (J.), Seyden-Penne (J.), Levassort (C.) et Thibodeau (G.). Action de quelques dérivés du pentaérythritol sur le rectus abdominis de Grenouille. *Thérapie*, 1964, **19**, 689-696.
14. Cheymol (J.), Thibodeau (G.), Levassort (C.) et Seyden-Penne (J.). Pharmacologie de dérivés du penta-érythritol : les aryloxyméthyl-3 dialcoylaminométhyl-3 oxétannes. *Thérapie*, 1964 (sous presse).

15. Chicois (M.). — Etude de quelques propriétés pharmacologiques de certains aryloxyméthyl-2 dialcoylaminométhyl-2 propanediols-1,3. *Diplôme d'études supérieures, Faculté des Sciences*, Paris, 1961.
16. Eliel (E.). — Stereochemistry of carbon compounds. *McGraw-Hill, N.-Y.*, 1962, 1 vol. (486 p.), p. 222.
17. Issidorides (C.) et Aprahamian (N.). — Pentaerythritol derivatives. III. 2,6-Dioxa spiro (3.3)-heptane. *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 1534.
18. Issisorides (C.), Gulen (R.) et Aprahamian (N.). — Pentaerythritol derivatives. II. 3-Halomethyl-3-hydroxymethyloxetanes. *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 997-998.
19. Kärber (G.). — Beitrag zur kollectiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. *Arch. exp. Path. Pharmakol.*, 1931, **162**, 480-483.
20. Lévy (J.) et Michel-Ber (E.). — Mécanisme de l'action de divers excito-ganglionnaires et intestin isolé de rongeurs. *J. Physiologie*, 1953, **45**, 687-722.
21. Litchfield (J.) et Wilcoxon (F.). — A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1949, **96**, 99-113.
22. Magnus (R.). — Versuche am überlebenden Dünndarm von Saugetieren. *Pflüger's Archiv*, 1904, **102**, 123-151.
23. Piganiol (P.), Cheymol (J.), Seyden-Penne (J.) et Chabrier (P.). — Sur quelques amino-dioxannes-1,3 dérivés du pentaérythritol. *Bull. Soc. chim. France*, 1959, 1860-1863.
24. Piganiol (P.), Cheymol (J.), Seyden-Penne (J.) et Chabrier (P.). — Contribution à l'étude des aryloxyméthyl-2 dialcoylaminométhyl-2 propanediols-1,3 *Bull. Soc. chim. France*, 1961, 255-260.
25. Seyden-Penne (J.), Parello (J.) et Benoist (J.-M.). — Stéréochimie de quelques dioxannes-1,3 di-substitués en 5,5. *Bull. Soc. chim. France* (sous presse).
26. Thibodeau (G.). — Contribution à l'étude chimique et pharmacologique de quelques nouveaux dérivés du pentaérythritol : les aryloxyméthyl-3 dialcoylaminométhyl-3 oxétannes. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Paris, 1963.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 23

PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE PREMIER : *Partie Théorique* 29
§ 1. — Dérivés du diméthylaminométhyl-5 phénoxyméthyl-5 dioxanne-1,3 29
§ 2. — Bromure de phényl-2 diméthylbenzylammonium-méthyl-5 hydroxyméthyl-5 dioxanne-1,3 38

CHAPITRE II : *Partie Expérimentale* 41

SECONDE PARTIE : ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER : *Etude de la toxicité aiguë* 53
§ 1. — Détermination de la toxicité aiguë 53
§ 2. — Interprétation des résultats 55

CHAPITRE II : *Etude de l'activité spasmolytique* 58
§ 1. — Technique employée 58
§ 2. — Calcul et expression des résultats 59
§ 3. — Action antagoniste du chlorure de baryum : action papavérinique 60
§ 4. — Action antagoniste de l'acétylcholine : action atropinique 64
§ 5. — Importance relative des activités papavérinique et atropinique 68
§ 6. — Action antihistaminique 68
Conclusion 68

CHAPITRE III : *Etude de l'action tensionnelle et cardiaque chez le Chien* 72
§ 1. — Technique 72
§ 2. — Résultats 73
§ 3. — Interprétation des résultats 78

CHAPITRE IV : *Recherche de l'activité ganglioplégique par la méthode de la membrane nictitante du Chat* 79
§ 1. — Technique 79
§ 2. — Résultats 79

Chapitre V : *Recherche de l'action ganglioplégique au niveau des plexus intramuraux de l'intestin isolé* 81
§ 1. — Technique 84
§ 2. — Résultats 84
Conclusion 85

Chapitre VI : *Recherche de l'action curarisante* 86
§ 1. — Technique 86
§ 2. — Résultats 86

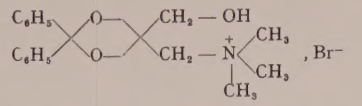
Conclusion 89

Bibliographie 93

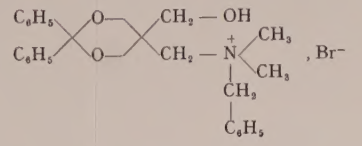
Imprimé en France. — Imp. JOUVE, 15, rue Racine, Paris (6e)

COMPOSÉS ÉTUDIÉS AU COURS DE CE TRAVAIL

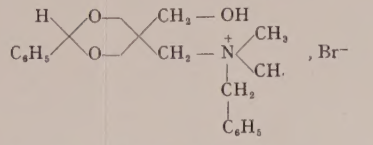
1585 **H. C.**



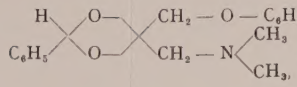
1587 **H. C.**



1620 **H. C.**

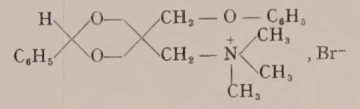


1621 **H. C.**

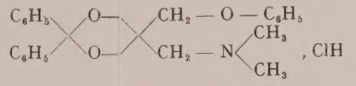


1622 **H. C.**

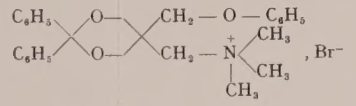
1622 **H. C.** *bis*



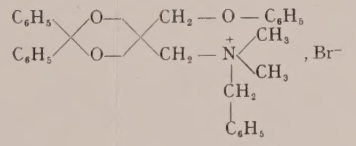
1623 **H. C.**



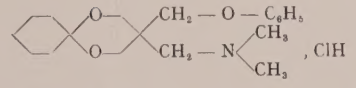
1624 **H. C.**



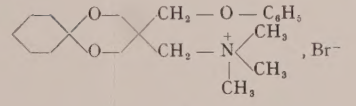
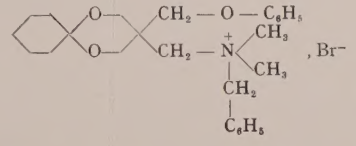
1625 **H. C.**



1626 **H. C.**



1627 **H. C.**



1628 **H. C.**